



# 酢酸亜鉛錠 50 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

田中孝典<sup>1)\*</sup> / 木綿梢里<sup>2)</sup> / 佐々木啓徳<sup>2)</sup> / 大西明弘<sup>3)\*\*</sup>

## ● 要旨

ジェネリック医薬品の酢酸亜鉛錠 50 mg 「サワイ」と先発医薬品であるノベルジン<sup>®</sup>錠 50 mg 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。

各期、試験薬投与前後の血清中亜鉛濃度を測定し、投与日の血清中亜鉛濃度から投与前日（無投与）の同時点における血清中亜鉛濃度を差し引いた値（ $\Delta$ 血清中亜鉛濃度）を用いて両製剤の薬物動態パラメータを算出した。最終採血時点までの血清中濃度-時間曲線下面積（ $\Delta$ AUC）と最高血清中濃度（ $\Delta$ Cmax）を指標として両製剤のバイオアベイラビリティを比較した結果、両製剤の  $\Delta$ AUC と  $\Delta$ Cmax 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。なお、本試験において認められた有害事象は、すべて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。

以上の結果より、酢酸亜鉛錠 50 mg 「サワイ」は、ノベルジン<sup>®</sup>錠 50 mg との生物学的同等性が確認された。

**キーワード：**酢酸亜鉛、ジェネリック医薬品、生物学的同等性試験、血清中濃度、日本人健康成人男性

## はじめに

酢酸亜鉛は、亜鉛として効果を発揮するウィルソン病治療剤（銅吸収阻害剤）、低亜鉛血症治療剤であり、わが国では、酢酸亜鉛製剤としてノベルジン<sup>®</sup>錠 50 mg 等（ノーベルファーマ株式会社）が上市されている。

酢酸亜鉛錠 50 mg 「サワイ」は、1 錠中に酢酸亜鉛水和物 167.84 mg（亜鉛として 50 mg）を含有する製剤で、先発医薬品であるノベルジン<sup>®</sup>錠 50 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。

亜鉛は、ウィルソン病に対しては腸管細胞でのメ

表 1 試験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
酢酸亜鉛錠 50 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、酢酸亜鉛水和物 167.84 mg（亜鉛として 50 mg）を含有
ノベルジン <sup>®</sup> 錠 50 mg	ノーベルファーマ株式会社		

1) 医療法人相生会 にしくまもと病院 2) 沢井製薬株式会社 開発部 3) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学

\*: 試験責任医師 \*\*: 医学専門家

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2 治験デザイン

被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
15	ノベルジン <sup>®</sup> 錠 50 mg	3日間	酢酸亜鉛錠 50 mg 「サワイ」
15	酢酸亜鉛錠 50 mg 「サワイ」		ノベルジン <sup>®</sup> 錠 50 mg

タロチオネイン生成誘導による銅吸収抑制<sup>1)</sup>と肝細胞でのメタロチオネイン生成誘導による銅毒性軽減<sup>2)</sup>により効果を発揮すると考えられており、酢酸亜鉛錠 50 mg 「サワイ」とノベルジン<sup>®</sup>錠 50 mg の治療学的同等性を保証するためには、腸管細胞での局所作用と全身循環を介する作用、それぞれに対する評価が必要であると考えた。局所作用に対する評価としては、両製剤の溶出挙動が同等であることを確認した上で、先発医薬品で治療中のウィルソン病患者を対象に治療薬を後発医薬品に切り替えたときの有効性と安全性を確認する試験を実施した。全身作用に対する評価としては、健康成人を対象に血中薬物濃度の比較により同等性を検証することが可能と考え、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>3)</sup>に従って生物学的同等性試験を実施したので、以下に報告する。なお、元々生体内に存在する亜鉛と区別するため、投与日の血清中亜鉛濃度から投与前日（無投与）の同時点における血清中亜鉛濃度を差し引いた値（ $\Delta$ 血清中亜鉛濃度）を用いて評価した。

### 1. 対象と試験方法

本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」（GCP）に則り、博多クリニック 臨床試験審査委員会にて承認を得た治験実施計画書を遵守して、2021年2月から同年3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概要を表1に示した。

#### 2) 被験者

本治験では、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、薬物動態および安全性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30例を1群15例の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は3日間とした（表2）。

被験者には、入院2日目および5日目は、1日3回規定食（1日あたりの亜鉛含有量：約10 mg、銅含有量：約1.0 mg）を摂取させ、入院3日目、4日目、6日目および7日目は朝のみ絶食とし、昼食および夕食は規定食を摂取させた。入院4日目および7日目に、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錠を水150 mLとともに経口投与した。

### 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、喫煙、姿勢および行動・運動等を管理した。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、治験責任医師または治験分担医師が確認することとした。

### 6) 血清中薬物濃度の測定

入院3日目、4日目、6日目、7日目の朝9時（治験薬投与前時）を基準として、0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8時間の各10時点（合計40時点）の血清中亜鉛濃度を比色法で測定した。

### 7) 統計解析

各期治験薬投与前（入院4日目および7日目）の血清中亜鉛濃度から各期投与前日（入院3日目および6日目）の同時点における血清中亜鉛濃度を差し引いた値（ $\Delta$ 血清中亜鉛濃度）を用いて、最終採

表3 治験スケジュール表

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	PCR検査	食事
同 意 取 得													
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○		
入院数日前	—	—										○	
入院1日目 (入院日)	16:00	入 院											
	—	—							○		○*		
入院2日目	19:00	—											○
	9:00	—											○
	13:00	—											○
入院3日目 (第I期無投与日)	19:00	—											○
	7:00	—		○							○**		
	9:00	0											
入院3日目 (第I期無投与日)	9:30	0.5		○									
	10:00	1		○									
	11:00	2		○									
	12:00	3		○									
	13:00	4		○									○
	14:00	5		○									
	15:00	6		○									
	16:00	7		○									
	17:00	8		○									
	19:00	—											○
	入院4日目 (第I期投与日)	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		○									
16:00		7		○									
17:00		8		○									
19:00	—											○	

\* : CRP, 血液学的検査のみ

\*\* : CRP を除く

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先した

原則として, 治験薬投与および採血は, 被験者番号順に一定間隔で実施した

表3 治験スケジュール表(つづき)

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	PCR検査	食事
入院5日目	9:00	24				○		○	○	○	○***		○
	13:00	—											○
	19:00	—											○
入院6日目 (第Ⅱ期無投与日)	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		○									
	16:00	7		○									
	17:00	8		○									
	19:00	—											○
入院7日目 (第Ⅱ期投与日)	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		○									
	16:00	7		○									
	17:00	8		○									
	19:00	—											○
入院8日目 (退院日)	9:00	24			↓	○		○	○	○	○***		
	—		退院										

\* : CRP, 血液学的検査のみ

\*\*\* : CRPを除く

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先した

原則として, 治験薬投与および採血は, 被験者番号順に一定間隔で実施した

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, $\gamma$ -GT, 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, アミラーゼ, リパーゼ, 血清亜鉛, 血清銅, 血清鉄, CRP
尿検査 (中間尿とした)	比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, 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, パルビツール酸類, 三環系抗うつ剤
SARS-CoV-2PCR 検査**	

\* : 事前検診のみで実施した

\*\* : 入院数日前に実施した

表5 生物学的同等性の判定基準

試験製剤と標準製剤の $\Delta AUC_t$ および $\Delta C_{max}$ 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, 両製剤は生物学的に同等と判定する。上記を満たさない場合でも, 総被験者数が20名(1群10名)以上で, 両製剤の溶出挙動が同等であり, かつ上記の基準を満たさないパラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲にあれば, 両製剤は生物学的に同等と判定する。

血時点までの血清中濃度-時間曲線下面積 ( $\Delta AUC_t$ ), 最高血清中濃度 ( $\Delta C_{max}$ ),  $\Delta AUC_{\infty}$ ,  $\Delta t_{max}$ ,  $\Delta MRT$  および  $\Delta kel$  を算出した。また,  $\Delta kel$  より  $\Delta T_{1/2}$  を算出した。 $\Delta AUC_t$  と  $\Delta C_{max}$  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  $\Delta AUC_{\infty}$ ,  $\Delta MRT$ ,  $\Delta kel$  および  $\Delta t_{max}$  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クロア (現:イーピーエス株式会社)〕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」の判定基準を参考に, 両製剤の $\Delta AUC_t$ および $\Delta C_{max}$ の対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあるとき, 両製剤は生物学的に同等と判定することとした。上記を満たさない場合でも, 総被験者数が20名(1群10名)以上で, 両製剤の溶出挙動が同等であり, かつ上記の基準を満たさないパラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲にあれば, 両

製剤は生物学的に同等と判定することとした (表5)。

### 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。なお, 有害事象のうち, 治験薬との関連が否定できないものを副作用とした。

## 2. 試験結果

### 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, 中止・脱落した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20~34歳 (平均23.3歳), 身長は162.2~183.0cm (平均171.5cm), 体重は51.7~79.0kg (平均62.7kg), BMIは18.5~24.5 (平均21.2) であった。

### 2) 血清中薬物濃度

$\Delta$  平均血清中亜鉛濃度推移を図1, 各被験者の $\Delta$

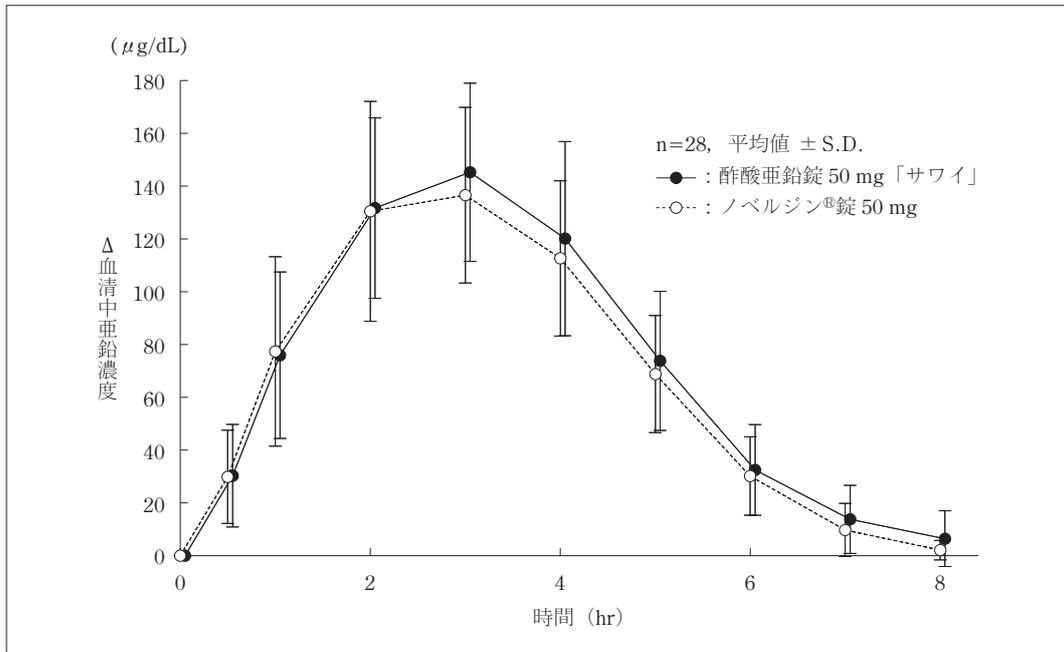


図1 Δ血清中亜鉛濃度

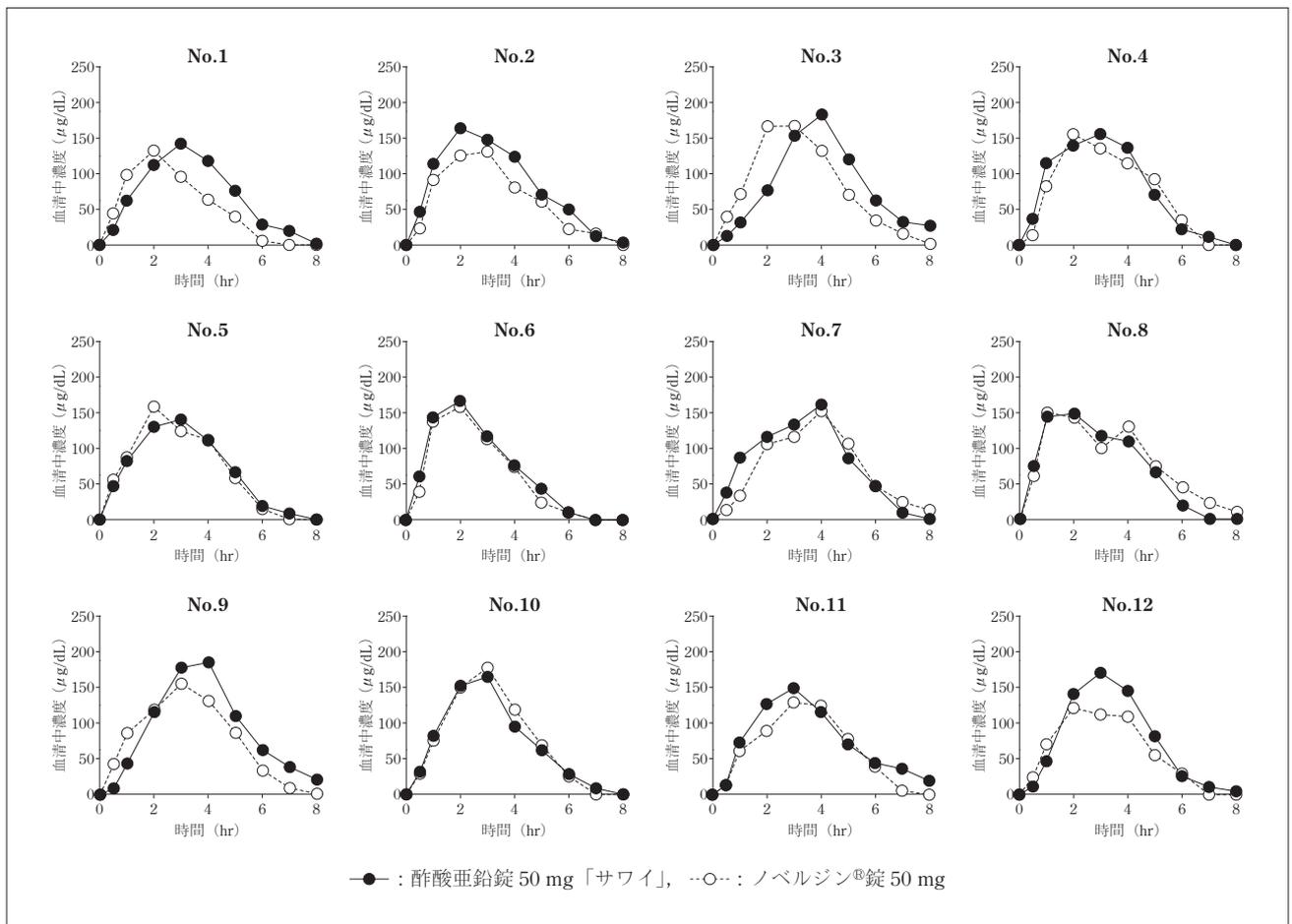


図2 各被験者のΔ血清中亜鉛濃度 (1)

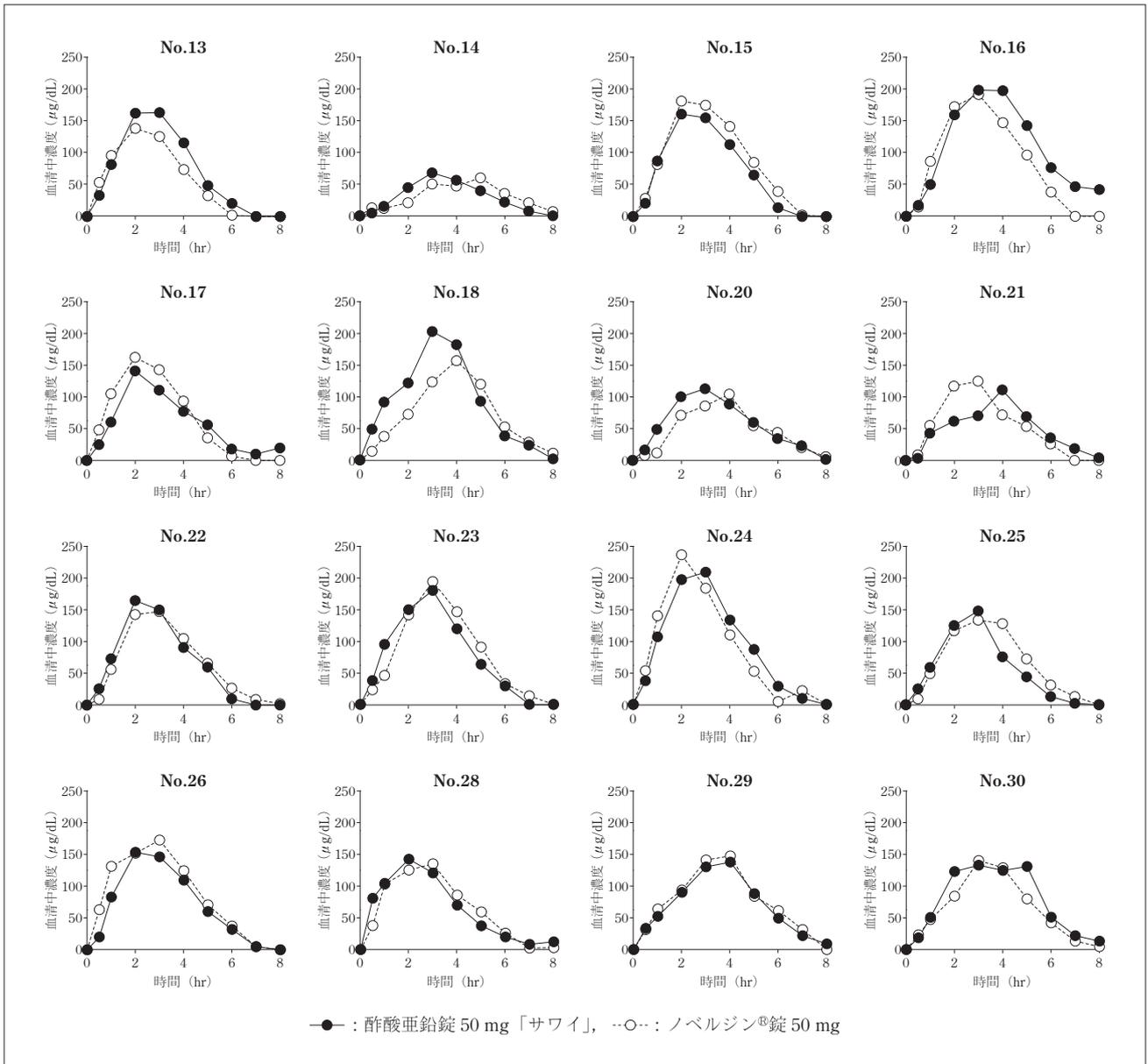


図2 各被験者のΔ血清中亜鉛濃度 (2)

表6 薬物動態パラメータ (n=28, 平均値±S.D.)

	$\Delta AUC_t$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{dL}$ )	$\Delta AUC_\infty$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{dL}$ )	$\Delta C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	$\Delta t_{\text{max}}$ (hr)	$\Delta k_{\text{el}}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$\Delta T_{1/2}$ (hr)	$\Delta \text{MRT}$ (hr)	$\Delta AUC_t / \Delta AUC_\infty$ (%)
酢酸亜鉛錠 50 mg 「サワイ」	592.4 ± 121.3	608.5 ± 133.3	155.7 ± 29.3	2.89 ± 0.69	0.920 ± 0.312	0.86 ± 0.36	3.25 ± 0.38	97.6 ± 2.8
ノベルジン®錠 50 mg	562.4 ± 107.8	575.2 ± 110.6	150.5 ± 31.9	2.82 ± 0.86	1.037 ± 0.453	0.79 ± 0.31	3.20 ± 0.43	97.8 ± 2.4
分散分析結果*	—	p = 0.0702	—	p = 0.6584	p = 0.3581	—	p = 0.4522	—

\* : p < 0.05 で有意差あり

表7 生物学的同等性解析結果

	$\Delta AUC_t$	$\Delta C_{max}$
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	$\log(1.00) \sim \log(1.10)$	$\log(1.00) \sim \log(1.08)$
対数値の平均値の差	$\log(1.05)$	$\log(1.04)$

\* :  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定する

表8 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
8	下痢	軽度	ノベルジン <sup>®</sup> 錠 50 mg	回復	明らかに関連あり
19	悪心	軽度	ノベルジン <sup>®</sup> 錠 50 mg	回復	明らかに関連あり
	嘔吐	軽度	ノベルジン <sup>®</sup> 錠 50 mg	回復	明らかに関連あり
27	悪心	軽度	酢酸亜鉛錠 50 mg 「サワイ」	回復	明らかに関連あり
30	悪心	軽度	ノベルジン <sup>®</sup> 錠 50 mg	回復	明らかに関連あり

血清中濃度推移を図2に示した。薬物動態パラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表6に示した。 $\Delta$  血清中亜鉛濃度は製剤間で類似した推移を示し、 $\Delta AUC_{\infty}$ 、 $\Delta MRT$ 、 $\Delta kel$  および  $\Delta t_{max}$  において有意差は認められなかった。

### 3) 生物学的同等性

$\Delta$  血清中亜鉛濃度より求めた  $\Delta AUC_t$  および  $\Delta C_{max}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(1.00) \sim \log(1.10)$  および  $\log(1.00) \sim \log(1.08)$  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、酢酸亜鉛錠 50 mg 「サワイ」とノベルジン<sup>®</sup>錠 50 mg 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、被験者4例に5件の有害事象が認められたが、すべて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(表8)。

## 3. 考 察

ジェネリック医薬品の酢酸亜鉛錠 50 mg 「サワイ」について、先発医薬品であるノベルジン<sup>®</sup>錠 50 mg 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。

その結果、両製剤の  $\Delta AUC_t$  および  $\Delta C_{max}$  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。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、酢酸亜鉛錠 50 mg 「サワイ」とノベルジン<sup>®</sup>錠 50 mg は生物学的に同等であると判定された。また、本治験で認められた有害事象はすべて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、酢酸亜鉛錠 50 mg 「サワイ」とノベルジン<sup>®</sup>錠 50 mg の生物学的同等性が確認され、ウィルソン病患者を対象とする切り替え試験の結果とあわせて、両製剤の治療学的同等性は保証されるものと考えた。

なお、ノベルジン<sup>®</sup>錠 25 mg のジェネリック医薬品として開発された酢酸亜鉛錠 25 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試験ガイドラインについて」<sup>5)</sup> で規定される溶出試験により、酢酸亜鉛錠 50 mg 「サワイ」との生物学的同等性が確認された。

## 利益相反

酢酸亜鉛錠 50 mg 「サワイ」の生物学的同等性試験は、沢井製薬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 にしくまもと病院で実施した。

## 参考文献

- 1) Yuzbasiyan-Gurkan, V. et al: J Lab Clin Med 1992; **120**: 380-386.
- 2) Lee DY, et al: J Lab Clin Med 1989; **114**: 639-645.
- 3) 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日薬食審査発第1124004号, 平成24年2月29日薬食審査発0229第10号および令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号にて一部改正〕

4) 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日薬食審査発第1124004号および平成24年2月29日薬食審査発0229第10号および令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号にて一部改正)〕

---