



酢酸亜鉛顆粒 5% 「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

大釜陽一郎^{1)*} / 小川志麻²⁾ / 佐々木啓徳²⁾ / 大西明弘^{3)**}

● 要旨

ノベルジン[®]顆粒 5% のジェネリック医薬品として開発された酢酸亜鉛顆粒 5% 「サワイ」と先発医薬品との生物学的同等性を検証するため、ノベルジン[®]錠 50 mg を対照薬として、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。

各期の治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（ Δ 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（ Δ AUC_t）と最高血清中濃度（ Δ 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 Δ AUC_t と Δ Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」における生物学的同等性の判定基準に適合した。なお、本治験において認められた有害事象に重篤なものはなく、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、酢酸亜鉛顆粒 5% 「サワイ」とノベルジン[®]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[®]顆粒 5%（ノーベルファーマ株式会社）等が上市されている。

酢酸亜鉛顆粒 5% 「サワイ」は、1 g 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[®]顆粒 5% 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、低亜鉛血症に対しては全身循環を介する亜鉛の補充により効果を発揮する。一方、ウィルソン病に対しては腸管細胞でのメタロチオネイン生成誘導による銅吸収抑制¹⁾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²⁾により効果を発揮すると考えられており、酢酸亜鉛顆粒 5% 「サワイ」と先発医薬品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酢酸亜鉛顆粒 5% 「サワイ」に切り替えたときの有効性と安

1) 医療法人相生会 墨田病院 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

*: 治験責任医師 **: 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1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」	沢井製薬株式会社	顆粒	1g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 [®] 錠 50 mg	ノーベルファーマ株式会社	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

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 [®] 錠 50 mg	3日間	酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」
15	酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」		ノベルジン [®] 錠 50 mg

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」³⁾に従って生物学的同等性試験を実施した。さらに酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」の服用感に関するアンケート調査を実施した。

1. 対象と試験方法

ノベルジン[®]顆粒5%のウィルソン病に対する有効性と安全性の根拠となるのは、ノベルジン[®]錠の開発時にウィルソン病患者を対象に実施された臨床試験結果であると考えられることから、酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」の生物学的同等性試験はノベルジン[®]錠 50 mg を対照薬として実施した。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（ Δ 血清中亜鉛濃度）を用いて評価した。

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 治験審査委員会（墨田病院より依頼）で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2021年12月に医療法人相生会 墨田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1gまたは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

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	TMA検査	食事
						○	○							
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○			
入院1日目 (入院日)	—	入院												
	19:30	—								○		○	○	
入院2日目	9:30	—												○
	13:30	—												○
	19:30	—												○
入院3日目 (第I期無投与日)	9:30	0		○										
	10:00	0.5		○										
	10:30	1		○										
	11:30	2		○										
	12:30	3		○										
	13:30	4		○										○
	14:30	5		○										
	15:30	6		○										
	16:30	7		○										
	17:30	8		○										
入院4日目 (第I期投与日)	19:30	—												○
	7:30	—				○		○	○	○				
	9:30	0	○	○ [*]	↑									
	10:00	0.5		○										
	10:30	1		○										
	11:30	2		○		○		○	○					
	12:30	3		○										
	13:30	4		○										○
	14:30	5		○										
	15:30	6		○										
	16:30	7		○										
17:30	8		○											
19:30	—												○	

*: 投与直前に採血を実施した。

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	TMA検査	食事
入院5日目	9:30	24				○		○	○	○	○		○
	13:30	—											○
	19:30	—											○
入院6日目 (第Ⅱ期無投与日)	9:30	0		○							○		
	10:00	0.5		○									
	10:30	1		○									
	11:30	2		○									
	12:30	3		○									
	13:30	4		○									○
	14:30	5		○									
	15:30	6		○									
	16:30	7		○									
	17:30	8		○									
	19:30	—											○
入院7日目 (第Ⅰ期投与日)	7:30	—				○		○	○	○			
	9:30	0	○	○*									
	10:00	0.5		○									
	10:30	1		○									
	11:30	2		○		○		○	○				
	12:30	3		○									
	13:30	4		○									○
	14:30	5		○									
	15:30	6		○									
	16:30	7		○									
	17:30	8		○									
19:30	—											○	
入院8日目 (退院日)	9:30	24			▼	○		○	○	○	○		
	—						退 院						

*：投与直前に採血を実施した。

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。

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30

分(治験薬投与時)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。

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	血圧, 脈拍数, 体温, 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, 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, CRP, アミラーゼ, リパーゼ, 血清亜鉛, 血清銅, 血清鉄
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*	アンフェタミン類, バルビツール酸類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 大麻, モルヒネ系麻薬, フェンシクリジン, 三環系抗うつ剤, メチレンジオキシメタンフェタミン, オキシコドン類, プロポキシフェン類
SARS-CoV-2検査 (TMA法)**	

* : 事前検診のみで実施した

** : 入院1日目 (入院日) に実施した

表5 生物学的同等性の判定基準

<p>試験製剤と標準製剤のΔAUC_tおよびΔC_{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。</p>

7) 統計解析

各期治験薬投与日 (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 (Δ 血清中亜鉛濃度) を用いて, 最終採血時点までの血清中濃度-時間曲線下面積 (ΔAUC_t), 最高血清中濃度 (ΔC_{max}), ΔAUC_{∞} , Δt_{max} , ΔMRT および Δk_{el} を算出した。また, Δk_{el} より $\Delta T_{1/2}$ を算出した。 ΔAUC_t と ΔC_{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 ΔAUC_{∞} , ΔMRT , Δk_{el} および Δt_{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EP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 ΔAUC_t および ΔC_{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 (関連ありまたは関連なし) を判定することとした。なお, 有害事象のうち, 治験薬との「関連あり」と判定されたものを「副作用」とした。

2. 試験結果

1) 対象被験者

治験を終了した30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20~44歳 (平

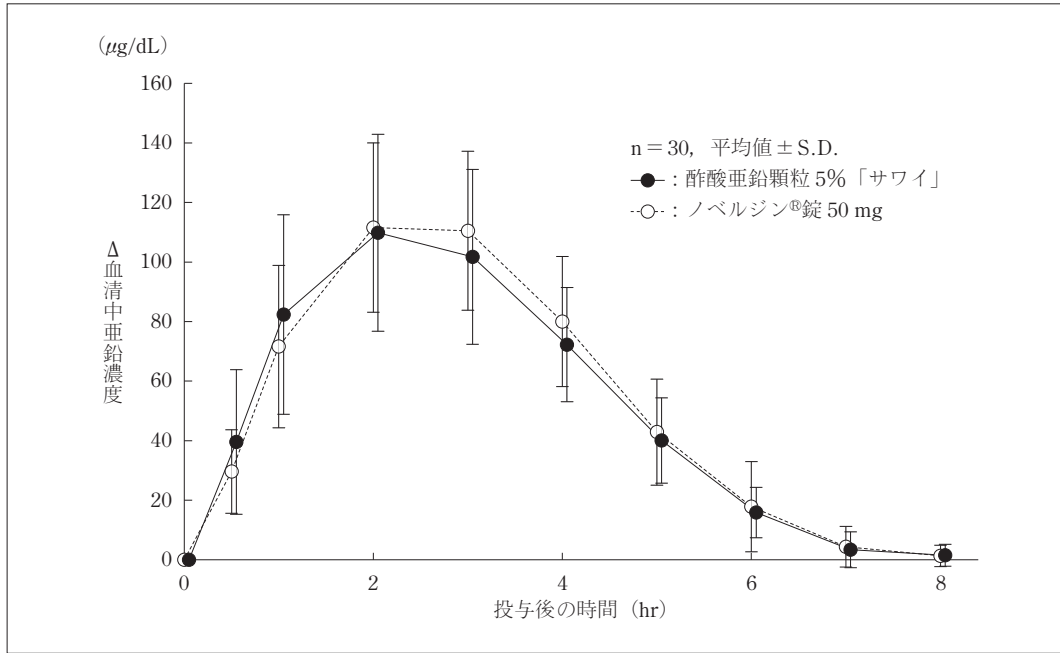


図1 Δ血清中亜鉛濃度

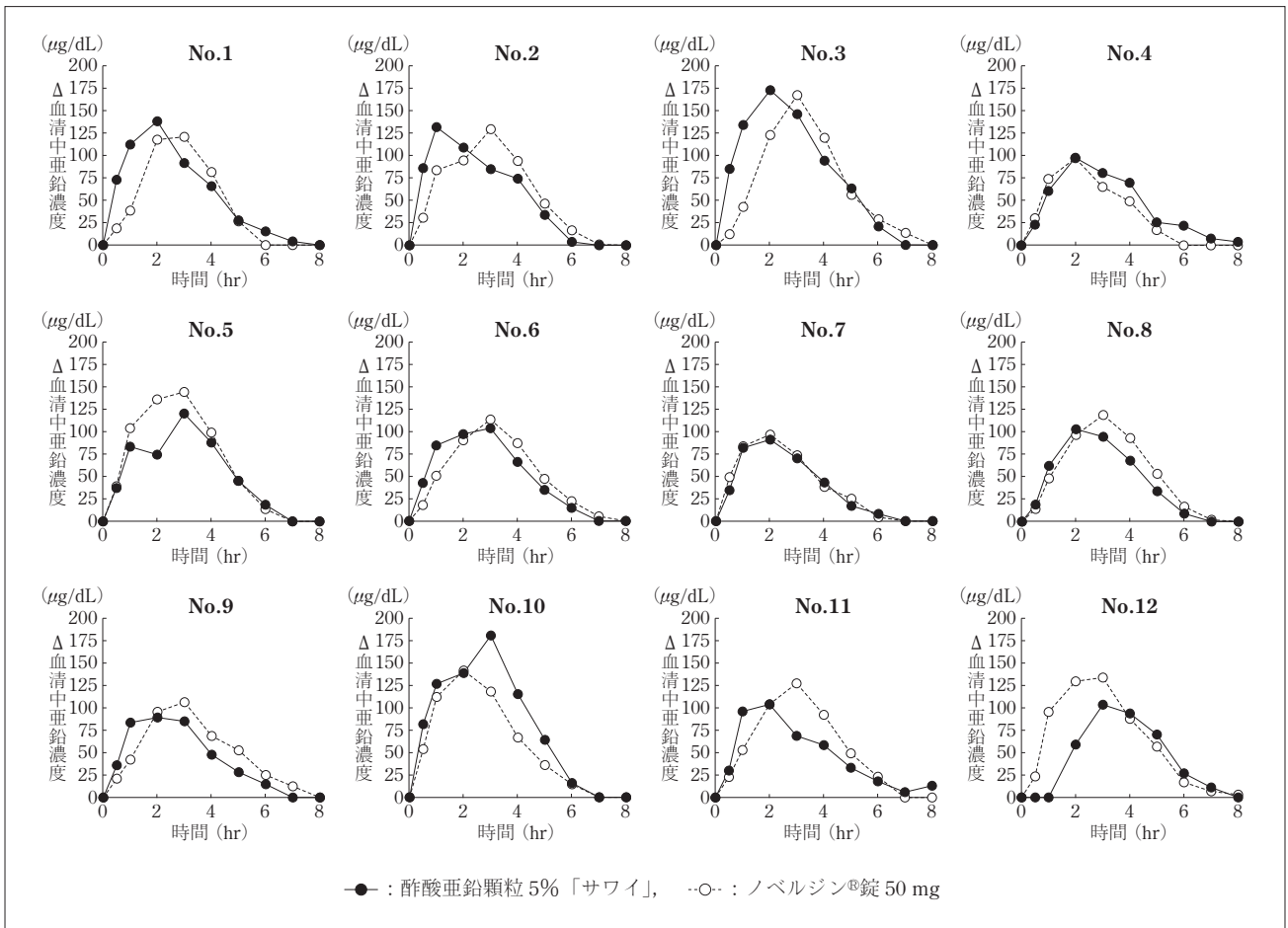


図2 各被験者のΔ血清中亜鉛濃度 (1)

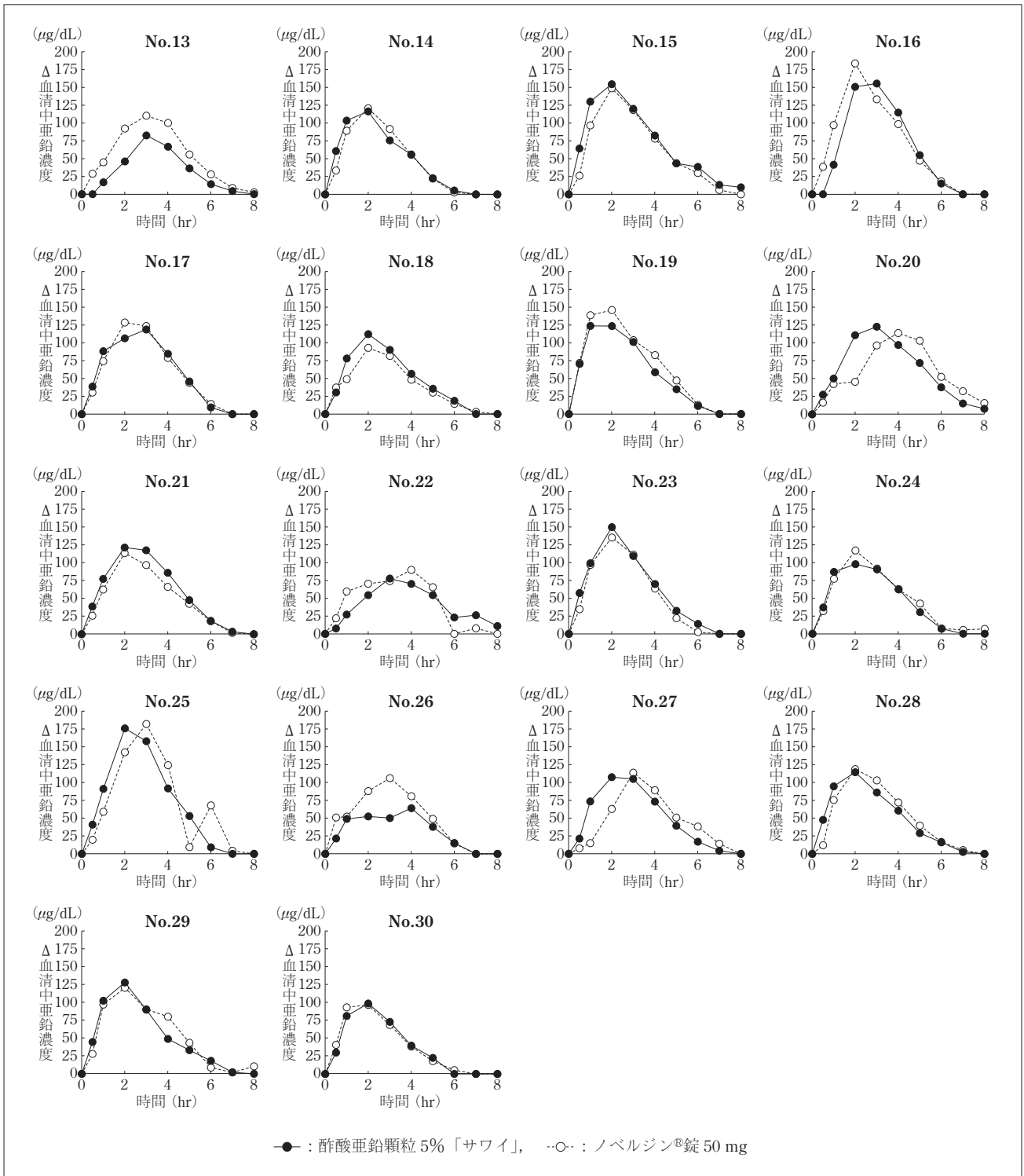


図2 各被験者のΔ血清中亜鉛濃度 (2)

均 28.2 歳), 身長は 162.7 ~ 185.5 cm (平均 173.1 cm), 体重は 54.5 ~ 77.8 kg (平均 66.3 kg), BMI は 18.5 ~ 24.6 (平均 22.1) であった。

2) 血清中薬物濃度

Δ 平均血清中亜鉛濃度推移を図 1, 各被験者の Δ 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。Δ 血清中亜鉛濃度は製剤間で類似した推移を示し, ΔAUC_∞, ΔMRT, Δkel および Δtmax において有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

Δ 血清中亜鉛濃度より求めた ΔAUC_t および Δ

表6 薬物動態パラメータ (n=30, 平均値±S.D.)

	ΔAUC_t ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{dL}$)	ΔAUC_∞ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{dL}$)	ΔC_{max} ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	Δt_{max} (hr)	Δk_{el} (hr^{-1})	$\Delta T_{1/2}$ (hr)	ΔMRT (hr)	$\Delta AUC_t / \Delta AUC_\infty$ (%)
酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」	425.4 ±99.1	434.5 ±97.5	118.6 ±29.0	2.30 ±0.65	0.964 ±0.452	0.84 ±0.32	2.86 ±0.37	97.8 ±2.3
ノベルジン [®] 錠50 mg	436.3 ±76.3	444.6 ±77.0	124.5 ±24.0	2.57 ±0.63	0.968 ±0.357	0.80 ±0.24	2.95 ±0.37	98.1 ±1.8
分散分析結果*	—	p=0.3413	—	p=0.0533	p=0.7540	—	p=0.1980	—

*: p<0.05 で有意差あり

表7 生物学的同等性解析結果

	ΔAUC_t	ΔC_{max}
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	$\log(0.91) \sim \log(1.02)$	$\log(0.90) \sim \log(0.99)$
対数値の平均値の差	$\log(0.96)$	$\log(0.94)$

*: $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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
3	悪心	軽度	酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」	回復	関連あり
	腹部不快感	軽度	酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」	回復	関連あり
6	悪心	軽度	酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」	回復	関連あり
	悪心	軽度	ノベルジン [®] 錠50 mg	回復	関連あり
14	悪心	軽度	酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」	回復	関連あり
15	悪心	軽度	ノベルジン [®] 錠50 mg	回復	関連あり
	浮動性めまい	軽度	ノベルジン [®] 錠50 mg	回復	関連あり
	悪心	軽度	酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」	回復	関連あり
	腹部不快感	軽度	酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」	回復	関連あり
19	下痢	軽度	ノベルジン [®] 錠50 mg	回復	関連あり
	下痢	軽度	酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」	回復	関連あり

C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.91) \sim \log(1.02)$ および $\log(0.90) \sim \log(0.99)$ 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、酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」とノベルジン[®]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

安全性解析対象集団30例のうち5例に11件の有害事象が発現した。事象別では、4例に悪心が6件、2例に腹部不快感が2件、1例に下痢が2件、1例に浮動性めまいが1件発現し、すべて軽度で回

復が確認された。治験薬との関連性は、治験責任医師によりいずれも治験薬との「関連あり」と判断された。死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった(表8)。

3. 服用感調査

1) 対象および方法

酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」の服用感に関するアンケート調査を実施した。表9に示す項目について、Visual Analogue Scale (VAS) を用いて調査した。一定の長さの直線を用い、例えば「飲みやす

表9 服用感調査項目

調査項目	VAS (0 ~ 100)
① 飲みやすさ	飲みにくい～飲みやすい
② 薬の苦味	苦い～苦くない
③ 薬の味	悪い～良い
④ 服用後の後味	気になる～気にならない
⑤ 粉っぽさ	粉っぽい～感じない
⑥ ざらつき感	気になる～気にならない

表10 服用感調査結果

調査項目	VAS
① 飲みやすさ	61.9 ± 28.8
② 薬の苦味	79.5 ± 23.2
③ 薬の味	62.0 ± 22.9
④ 服用後の後味	59.6 ± 33.5
⑤ 粉っぽさ	45.3 ± 30.1
⑥ ざらつき感	70.1 ± 29.9

n = 30, 平均値 ± S.D.

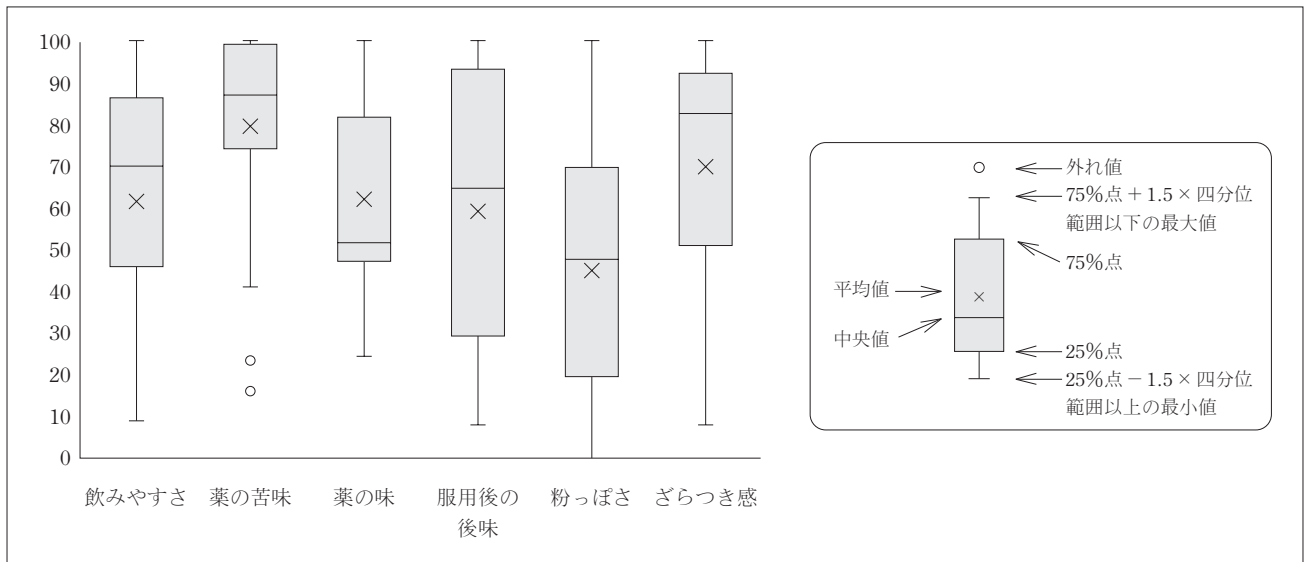


図3 服用感調査結果 (VAS, n = 30, 箱ひげ図)

さ」の場合、線の左端を「飲みにくい (0)」、右端を「飲みやすい (100)」として、服用時に感じた印象がどのあたりに位置するかを、直線に交差する線として被験者が記入した。この交点と直線の左端との距離を VAS スコアとして測定し、その平均値および標準偏差を求めた。

2) 調査結果

酢酸亜鉛顆粒 5%「サワイ」を服用した 30 例より回答が得られた。服用感調査の VAS スコアの結果は表 10 および図 3 に示す通りであった。

4. 考 察

ノベルジン®顆粒 5%のジェネリック医薬品として開発された酢酸亜鉛顆粒 5%「サワイ」について、先発医薬品であるノベルジン®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。ノベルジン®顆粒 5%のウィルソン病に対する有効性と安全性の根拠となるのは、ノベルジン®錠の開

発時にウィルソン病患者を対象に実施された臨床試験結果であると考えられることから、酢酸亜鉛顆粒 5%「サワイ」の生物学的同等性試験はノベルジン®錠 50 mg を対照薬として実施した。

日本人健康成人男性 30 例に酢酸亜鉛顆粒 5%「サワイ」とノベルジン®錠 50 mg を投与して得られた ΔAUC_t および ΔC_{max} 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」における生物学的同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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。また、本試験で認められた有害事象に重篤なものはなく、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、酢酸亜鉛顆粒 5%「サワイ」とノベルジン®錠 50 mg との生物学的同等性が確認された。両製剤の溶出試験結果、ならびに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、酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」と先発医薬品の治療学的同等性が保証されるものとする。

利益相反

酢酸亜鉛顆粒5%「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 墨田病院で実施した。

参考文献

- 1) Yuzbasiyan-Gurkan V, et al: Treatment of Wilson's disease with zinc: X. Intestinal metallothionein induction. J Lab Clin Med 1992; **120** (3): 380-386.
 - 2) Lee DY, et al: Treatment of Wilson's disease with zinc. VII. Protection of the liver from copper toxicity by zinc-induced metallothionein in a rat model. J. Lab Clin Med 1989; **114** (6): 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）〕
-