



ビルダグリプチン錠 50 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

早田浩一郎^{1)*} / 東 良柄²⁾ / 佐々木啓徳²⁾ / 大西明弘^{3)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のビルダグリプチン錠 50 mg 「サワイ」と先発医薬品であるエクア[®]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。

試験薬投与後 12 時間までの血漿中ビルダグリプチン濃度を測定し、有効成分の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) と最高血漿中濃度 (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。その結果、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、生物学的同等性の判定基準を満たした。

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、ビルダグリプチン錠 50 mg 「サワイ」は、エクア[®]錠 50 mg との生物学的同等性が確認された。

キーワード: ビルダグリプチン, 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

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、インスリン分泌促進作用およびグルカゴン分泌抑制作用を有し、糖代謝において重要な役割を果たしている。ビルダグリプチンは、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) を選択的かつ可逆的に阻害し、内因性 GLP-1 の濃度を高めることで、血糖依存性にインスリン分泌を促進させるとともにグルカゴン分泌を抑制し、血糖降下作用を発揮する¹⁾。

わが国では、選択的 DPP-4 阻害薬としてエクア[®]錠 50 mg (ノバルティスファーマ株式会社) が上市されている。

ビルダグリプチン錠 50 mg 「サワイ」は、1 錠中

にビルダグリプチン 50 mg を含有する製剤で、先発医薬品であるエクア[®]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 2 型糖尿病治療薬である。

ビルダグリプチン錠 50 mg 「サワイ」の医薬品製造販売承認申請に際し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾ に従い、エクア[®]錠 50 mg を対照とする生物学的同等性試験を実施したので、以下に報告する。

1. 対象と方法

本試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP) に則り、医療法人社団 順信会 上尾メ

1) 医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニック 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
ビルダグリプチン錠 50 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠	1錠中, ビルダグリプチン50mg を含有
エクア [®] 錠50 mg	ノバルティスファーマ 株式会社		

表2 治験デザイン

被験者数	第I期	休薬期間	第II期
20	エクア [®] 錠50 mg	7日間	ビルダグリプチン錠50 mg 「サワイ」
20	ビルダグリプチン錠50 mg 「サワイ」		エクア [®] 錠50 mg

ディカルクリニック 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, 2021年2月から同年3月に上尾メディカルクリニックにて実施された。

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

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試験とし, 被験者40例を1群20例の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錠を水150 mLとともに服用させた。

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。

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) 血漿中薬物濃度の測定

治験薬投与前, 投与後0.17, 0.33, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 10, 12時間(合計19時点)の血漿中ビルダグリプチン濃度をLC/MS法で測定した。

7) 統計解析

最終採血時点までの血漿中濃度-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, ke₁および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」²⁾の判定基準に従い, 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log(0.80)~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類似であり, かつ上記の基準を満たさないパラメータの対数

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	体温	血圧・脈拍数	12誘導心電図	臨床検査	食事	
同 意 取 得													
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○		
入院日 (入院1日目)	—	入 院											
	19:00	—						○			○	○	
投与日 (入院2日目)	7:00	—		○		○		○	○	○			
	9:00	0	○		↑								
	9:10	0.17		○									
	9:20	0.33		○									
	9:30	0.5		○									
	10:00	1		○									
	10:30	1.5		○									
	11:00	2		○									
	11:30	2.5		○									
	12:00	3		○			○		○	○			
	12:30	3.5		○									
	13:00	4		○									○
	13:30	4.5		○									
	14:00	5		○									
	14:30	5.5		○									
	15:00	6		○									
	16:00	7		○									
17:00	8		○										
19:00	10		○										
21:00	12		○		↓								
退院日 (入院3日目)	9:00	24				○		○	○	○	○*		
	—	退 院											

※ 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。

事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

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。

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

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, 白血球分画 (好塩基球, 好酸球, 好中球, リンパ球, 単球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, γ -GT, ALP, LD, CK, アミラーゼ, 総コレステロール, 中性脂肪, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, カリウム, クロール, 血糖, CRP
尿検査 (中間尿とした)	蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 比重, pH, ケトン体, ビリルビン, 潜血
免疫学的検査*	梅毒 (TPHA 法・RPR 法), 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
クレアチニンクリアランス**	Cockcroft-Gault 推定式にて算出

* : 事前検診のみで実施した。

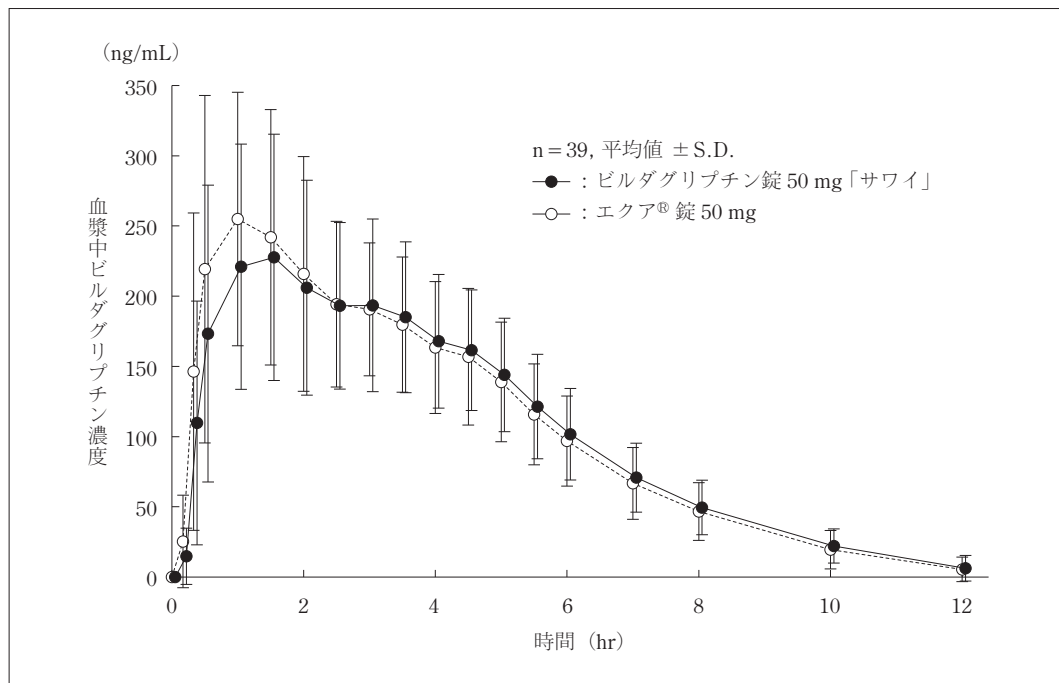
** : クレアチニンクリアランス推定値 = $[(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}] / [72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}]$ 

図1 血漿中ビルダグリプチン濃度

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, 治験薬との関連が否定され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 39 例を薬物動態の評価対象とし, 治験薬の投与を受けた 40 例を安全性の評価対

象とした。被験者の年齢は 20 ~ 44 歳 (平均 30.6 歳), 身長は 159.5 ~ 183.0 cm (平均 172.6 cm), 体重は 53.1 ~ 79.9 kg (平均 65.2 kg), BMI は 18.5 ~ 24.8 (平均 21.8) であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中ビルダグリプチン濃度推移を図 1, 各被験者の血漿中濃度推移を図 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 5 に示した。

血漿中ビルダグリプチン濃度は製剤間で類似した

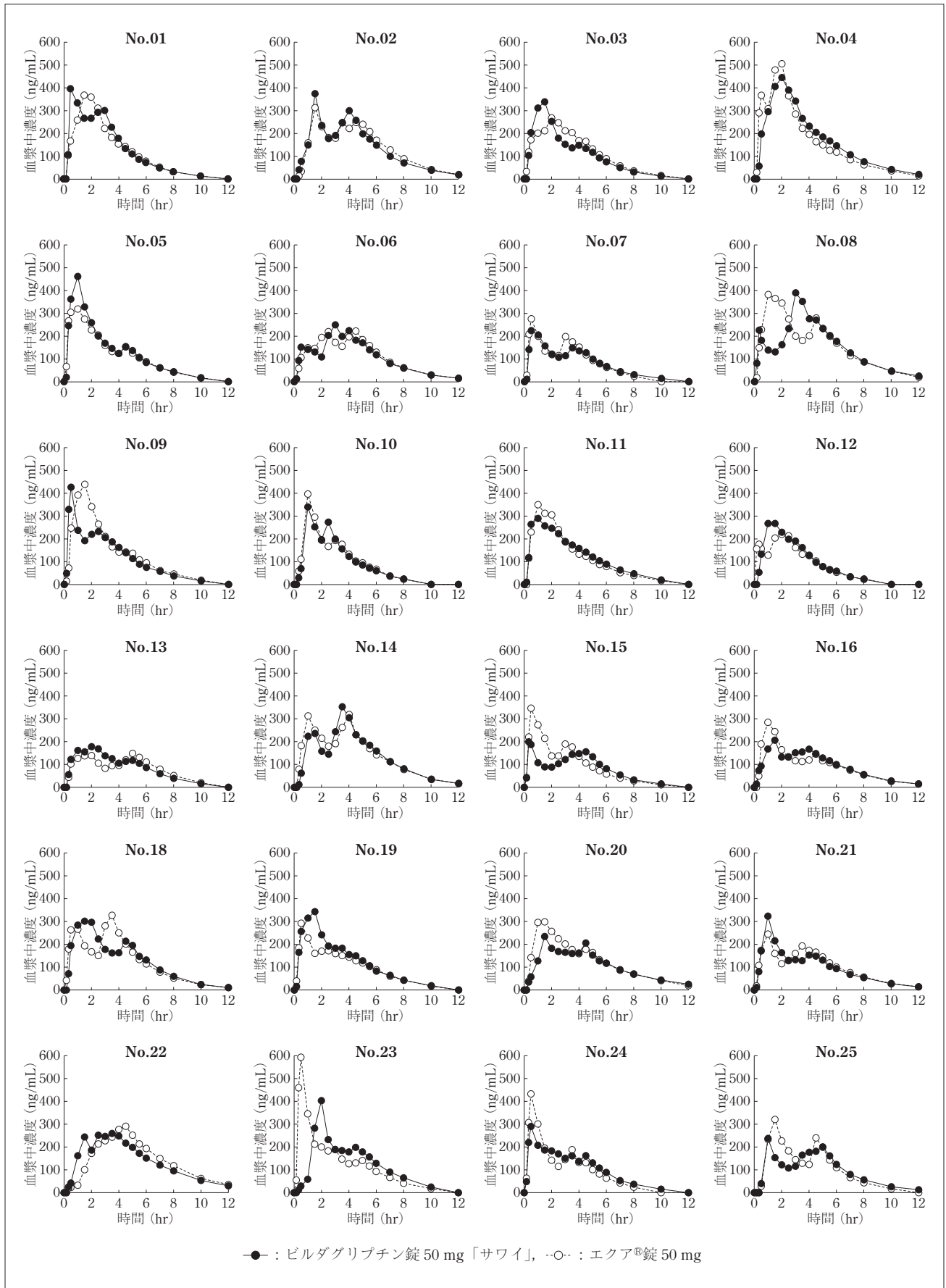


図2 各被験者の血漿中ビルダグリプチン濃度 (1)

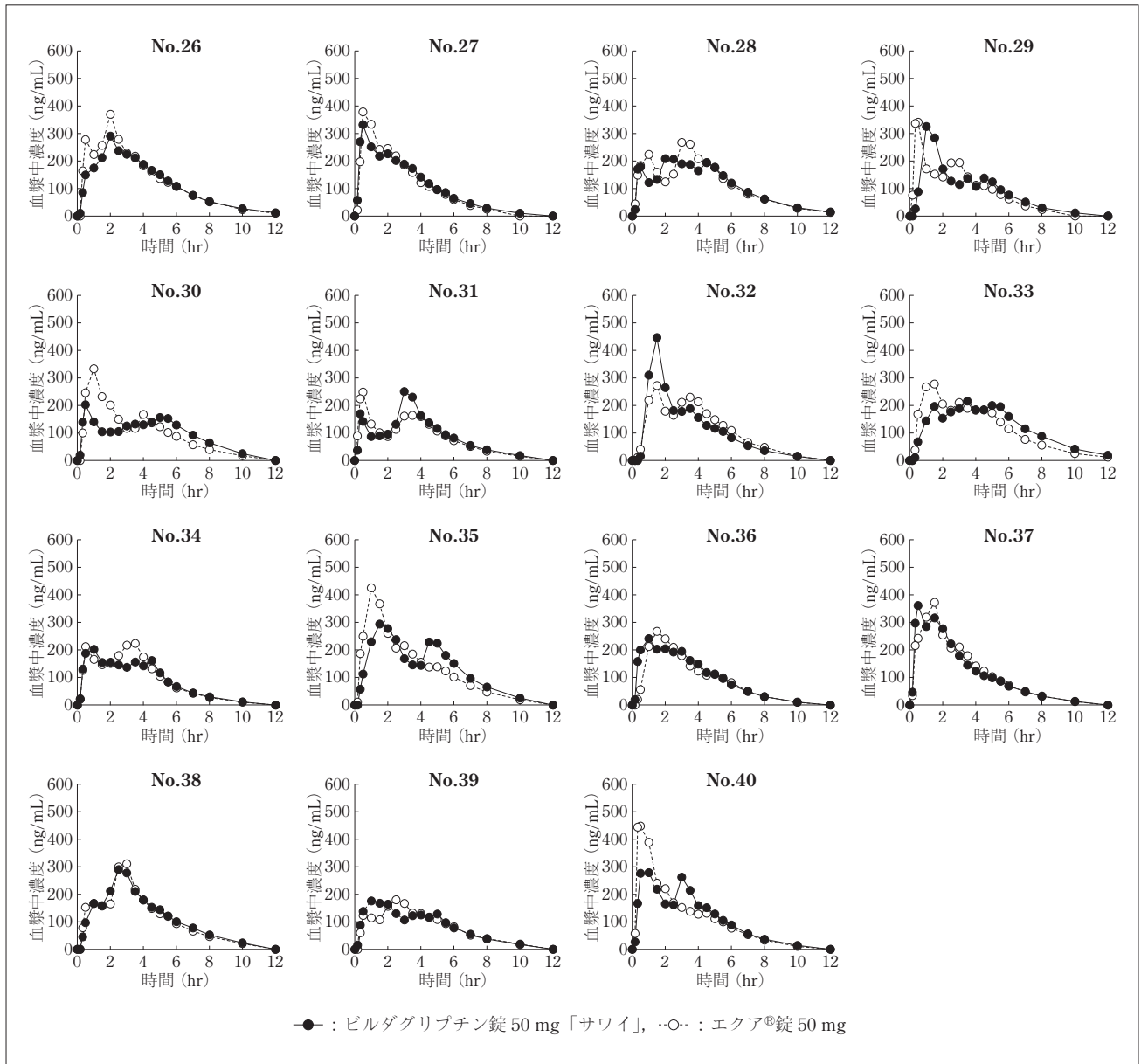


図2 各被験者の血漿中ビルダグリプチン濃度 (2)

表5 薬物動態パラメータ (n = 39, 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 _∞ (%)
ビルダグリプチン錠 50 mg 「サワイ」	1261.2 ± 246.0	1294.5 ± 258.1	298.6 ± 79.4	1.55 ± 0.93	0.404 ± 0.06	1.76 ± 0.28	3.80 ± 0.53	97.5 ± 1.3
エクタ®錠 50 mg	1281.8 ± 254.6	1313.2 ± 264.6	324.7 ± 87.8	1.69 ± 1.25	0.414 ± 0.06	1.71 ± 0.26	3.61 ± 0.55	97.7 ± 1.2
分散分析結果*	—	p = 0.1748	—	p = 0.4203	p = 0.0999	—	p = 0.0026	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表 6 生物学的同等性解析結果

	AUC _t	C _{max}
対数値の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.97) ~ log(1.00)	log(0.87) ~ log(0.98)
対数値の平均値の差	log(0.99)	log(0.92)

表 7 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
01	血中クレアチン ホスホキナーゼ増加	軽度	ビルダグリプチン錠 50 mg 「サワイ」	回復	関連あるかもしれない
17	血中ビリルビン増加	軽度	エクア [®] 錠 50 mg	回復	関連あるかもしれない
26	アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	ビルダグリプチン錠 50 mg 「サワイ」	回復	関連あるかもしれない
	アラニン アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	ビルダグリプチン錠 50 mg 「サワイ」	回復	関連あるかもしれない
30	白血球数減少	軽度	エクア [®] 錠 50 mg	回復	関連あるかもしれない
35	血中トリグリセリド増加	軽度	エクア [®] 錠 50 mg	回復	関連あるかもしれない

推移を示した。参考パラメータとして求めた MRT に有意差が認められたが、AUC_∞、kel および 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

血漿中ビルダグリプ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(0.97) ~ log(1.00) および log(0.87) ~ log(0.98) であり、いずれも基準である log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。したがって、ビルダグリプチン錠 50 mg 「サワイ」とエクア[®]錠 50 mg は、生物学的に同等であると判定された (表 6)。

4) 安全性

安全性解析対象集団 40 例のうち 5 例に 6 件の有害事象が発現した。内訳は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、血中トリグリセリド増加が各 1 例 1 件であり、いずれの事象も軽度ですべて回復が確認された。また、いずれの事象も治験責任医師により治験薬との関連性は関連あるかもしれないと判断された。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 7)。

考 察

ジェネリック医薬品のビルダグリプチン錠 50 mg 「サワイ」について、先発医薬品であるエクア[®]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い、血漿中ビルダグリプ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、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) ~ 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、MRT で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、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。その他の参考パラメータでは、製剤間に有意差は認められなかった。以上のことから、ビルダグリプチン錠 50 mg 「サワイ」とエクア[®]錠 50 mg は、生物学的に同等であると判定された。

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、ビルダグリプチン錠 50 mg

「サワイ」とエクア[®]錠50 mgとの生物学的同等性が確認された。

利益相反

ビルダグリプチン錠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、医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニックで実施した。

参考文献

- 1) ノバルティスファーマ株式会社：エクア[®]錠50 mg, 医薬品インタビューフォーム, 2022年11月改訂(第21版)
 - 2) 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)〕
-