

ロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」の生物学的同等性試験（水なし投与）

—バイオアベイラビリティの比較—

辰巳化学株式会社

はじめに

ロスバスタチンは、HMG-CoA 還元酵素を競合的に阻害することにより、HMG-CoA のメバロン酸への変更を減少させ、コレステロール生合成における早期の律速段階を抑制する高コレステロール血症治療剤である。

今回、ロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」とクレストール®錠 5mg の生物学的同等性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾（以下、「同等性試験ガイドライン」という）に従い、日本人健康成人男子を対象として、絶食時に経口投与し、血漿中のロスバスタチンの濃度推移から両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。

I. 試験方法

1. 治験薬

試験製剤としてロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」（辰巳化学株式会社）（以下、「試験製剤」という）を、標準製剤としてクレストール®錠 5mg [REDACTED]（以下、「標準製剤」という）を用いた。

2. 被験者

健康な成人男子志望者の中から、事前の健康診断および臨床検査において臨床的に問題がないと判断された20名を被験者とした。被験者の年齢およびBMIをTable 1に示した。

3. 実験計画

投与スケジュールをTable 1に示した。試験は2群2期のラテン方格法により行い、休薬期間は10日間以上とした。また被験者20名は10名ずつの2群に無作為に割り付けた。

4. 投与方法および投与量

投与スケジュールに従い、各製剤とも1錠（ロスバスタチン 5 mg）を試験製剤は舌の上への唾液を浸潤させて舌で軽くつぶしてから唾液と共に、標準製剤は水150 mLと共に服用した。なお投与前10時間以上および投与後4時間は絶食とした。

5. 血液試料採取方法

血漿中薬物濃度測定用の採血は、投与前、投与後0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、48及び72時間の計14回行った。採血については、前腕静脈より7 mLをヘパリンナトリウム加真空採血管を用いて採血し、冷却遠心分離により得られた血漿を分取し、測定まで70°C以下で凍結保存した。

6. 血漿中濃度測定対象物および測定方法

ロスバスタチンを測定対象としてLC/MS/MS法によ

り測定した。

なお、定量限界未満の測定値は「0」として解析した。

7. データ解析

生物学的同等性を検討する比較項目として、AUC_tおよびC_{max}を用いた。AUC_tは台形法により、C_{max}は血漿中ロスバスタチン濃度の最高実測値とし算出した。

統計解析は、同等性試験ガイドラインおよび文献^{2)~4)}の方法に準じて行った。

AUC_tおよびC_{max}の試験製剤と標準製剤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、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

Table 1 投与スケジュール

被験者	年齢 (歳)	BMI	投与スケジュール		
			I 期	休薬期間	II 期
1	22	20.9	試験 製剤 1 錠	10 日 間 以 上	標準 製剤 1 錠
2	21	21.1			
3	37	18.8			
4	31	19.2			
5	25	21.6			
6	22	20.4			
7	28	22.9			
8	24	20.6			
9	20	21.1			
10	32	19.6			
11	21	20.0	標準 製剤 1 錠	10 日 間 以 上	試験 製剤 1 錠
12	28	22.6			
13	20	20.4			
14	22	20.4			
15	31	21.7			
16	22	22.9			
17	29	21.2			
18	25	22.4			
19	26	19.9			
20	25	20.1			

II. 結果

1. 薬物濃度および薬物動態

試験製剤と標準製剤投与後の平均血漿中濃度の時間的推移をFig 1およびTable 2に、各被験者における血漿中濃度推移をFig 2およびFig 3に、薬物動態パラメータについてはTable 3に示した。

両製剤とも投与後血漿中ロスバスタチン濃度が上昇し、試験製剤で4.4±1.1時間、標準製剤で4.4±1.2時間にT_{max}に達した。また、C_{max}は試験製剤で7.28±1.78

ng/mL、標準製剤で 6.87 ± 2.23 ng/mLであった。AUC_tは試験製剤で 81.56 ± 17.09 ng・hr/mL、標準製剤で 75.31 ± 23.25 ng・hr/mLであった。

2. バイオアベイラビリティの比較

試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータにおける分散分析の結果を Table 4 に示した。また、得られた AUC_tおよび C_{max}について試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間を Table 5 に示した。

試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、AUC_tでは $\log(1.03) \sim \log(1.20)$ 、C_{max}では $\log(0.97) \sim \log(1.20)$ であり、いずれも同等性試験ガイドラインで要求される $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

3. 安全性

本治験において有害事象は認められなかった。

また、死亡、その他の重篤な有害事象も認められなかったことから、安全性に問題はないと判断された。

III. 考察

健康成人男子 20 名を対象とし、ロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」とクレストール®錠 5mg を 2 剤 2 期のクロスオーバー法で経口投与し、経時的な血漿中濃度から求めた AUC_tおよび C_{max}について両製剤のバイオアベイラビリティを比較し、生物学的同等性を検証した。

AUC_tおよび C_{max}の試験製剤と標準製剤の平均値の差の 90%信頼区間は、同等性試験ガイドラインにて規定されている $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であったことより、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

Fig 1 平均血漿中濃度推移

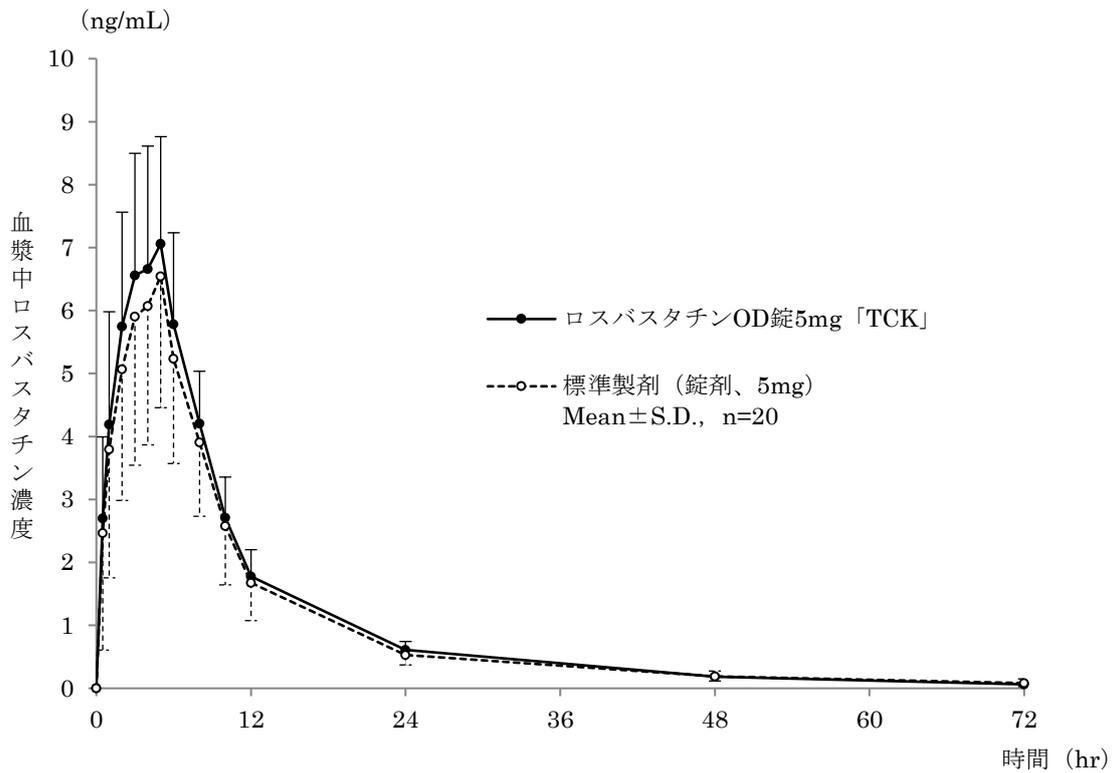


Table 2 ロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」 および標準製剤の平均血漿中濃度

薬剤名		血漿中濃度 (ng/mL)									
		0.5	1	2	3	4	5	6	8	10	12
ロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」	平均値	2.70	4.19	5.75	6.56	6.66	7.06	5.78	4.21	2.71	1.78
	±S.D.	1.29	1.79	1.81	1.94	1.95	1.70	1.45	0.83	0.64	0.43
標準製剤 (錠剤、5mg)	平均値	2.47	3.80	5.07	5.90	6.07	6.55	5.23	3.91	2.58	1.68
	±S.D.	1.86	2.04	2.08	2.36	2.20	2.09	1.66	1.17	0.94	0.60

薬剤名		血漿中濃度 (ng/mL)		
		24	48	72
ロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」	平均値	0.61	0.18	0.06
	±S.D.	0.14	0.07	0.03
標準製剤 (錠剤、5mg)	平均値	0.53	0.19	0.08
	±S.D.	0.16	0.08	0.07

(n=20)

Table 3 ロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」 と標準製剤の AUC_t、C_{max}、T_{max} および T_{1/2}

薬剤名	AUC _t (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」	81.56±17.09	7.28±1.78	4.4±1.1	14.4±2.9
標準製剤 (錠剤、5mg)	75.31±23.25	6.87±2.23	4.4±1.2	18.2±6.5

(平均値±S.D., n=20)

Table 4 分散分析の結果

パラメータ	変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
AUC _t	被験者間変動	19	0.46685043	0.02457108	6.22305889	0.0001
	群	1	0.05588291	0.05588291	2.44762033	0.1351
	被験者/群	18	0.41096752	0.02283153	5.78248799	0.0003
	被験者内変動					
	薬剤	1	0.02093339	0.02093339	5.30175119	0.0335
	時期	1	0.00342086	0.00342086	0.86639289	0.3643
	残差	18	0.07107105	0.00394839	—	—
	総変動	39	0.56227573	—	—	—
C _{max}	被験者間変動	19	0.44480940	0.02341102	3.53485085	0.0049
	群	1	0.08647331	0.08647331	4.34374227	0.0517
	被験者/群	18	0.35833609	0.01990756	3.00586023	0.0123
	被験者内変動					
	薬剤	1	0.01125273	0.01125273	1.69906025	0.2088
	時期	1	0.02640241	0.02640241	3.98652327	0.0612
	残差	18	0.11921249	0.00662292	—	—
	総変動	39	0.60167704	—	—	—

Fig 2 各被験者における血漿中濃度推移（試験製剤先行群）

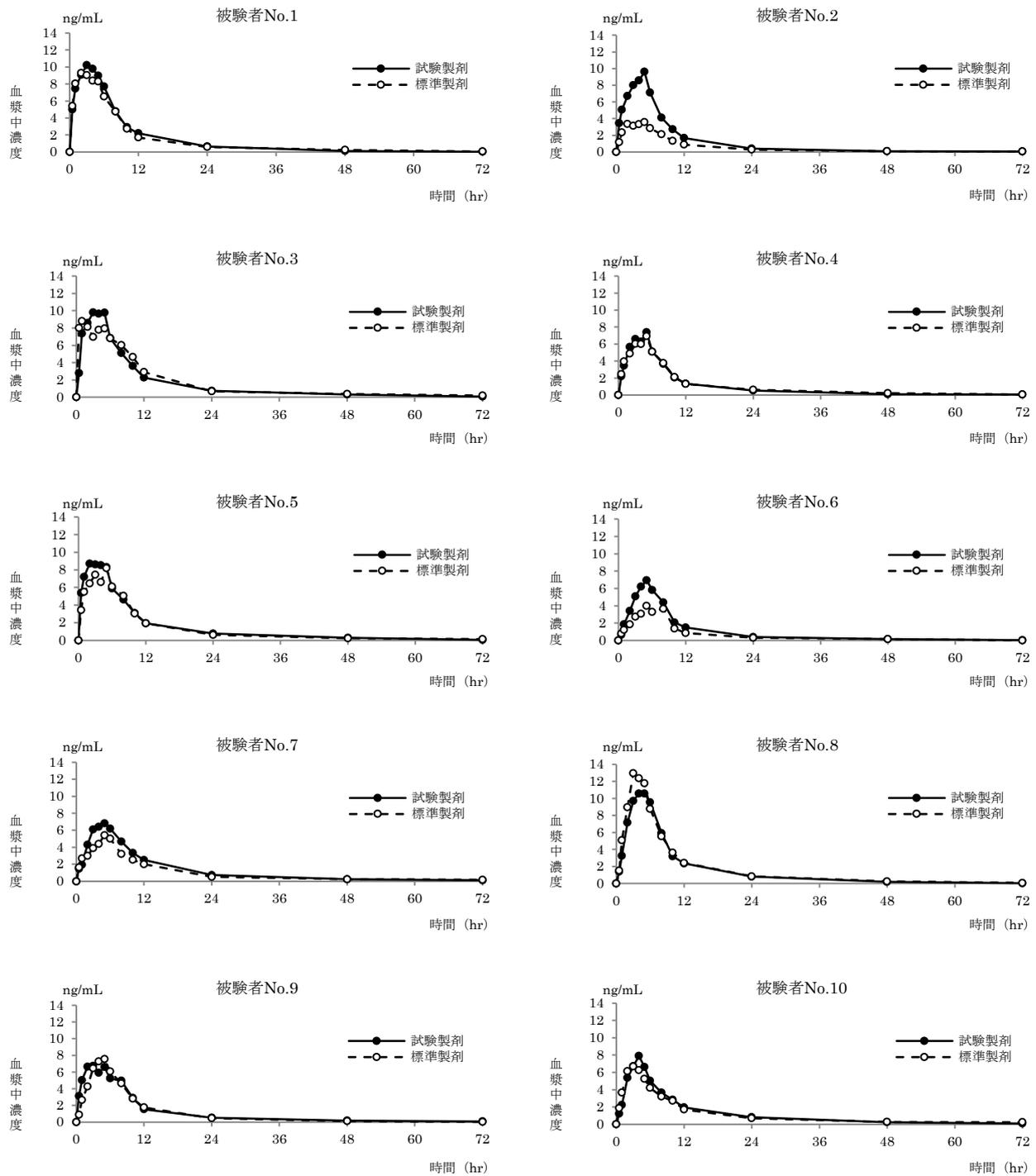


Fig 3 各被験者における血漿中濃度推移 (標準製剤先行群)

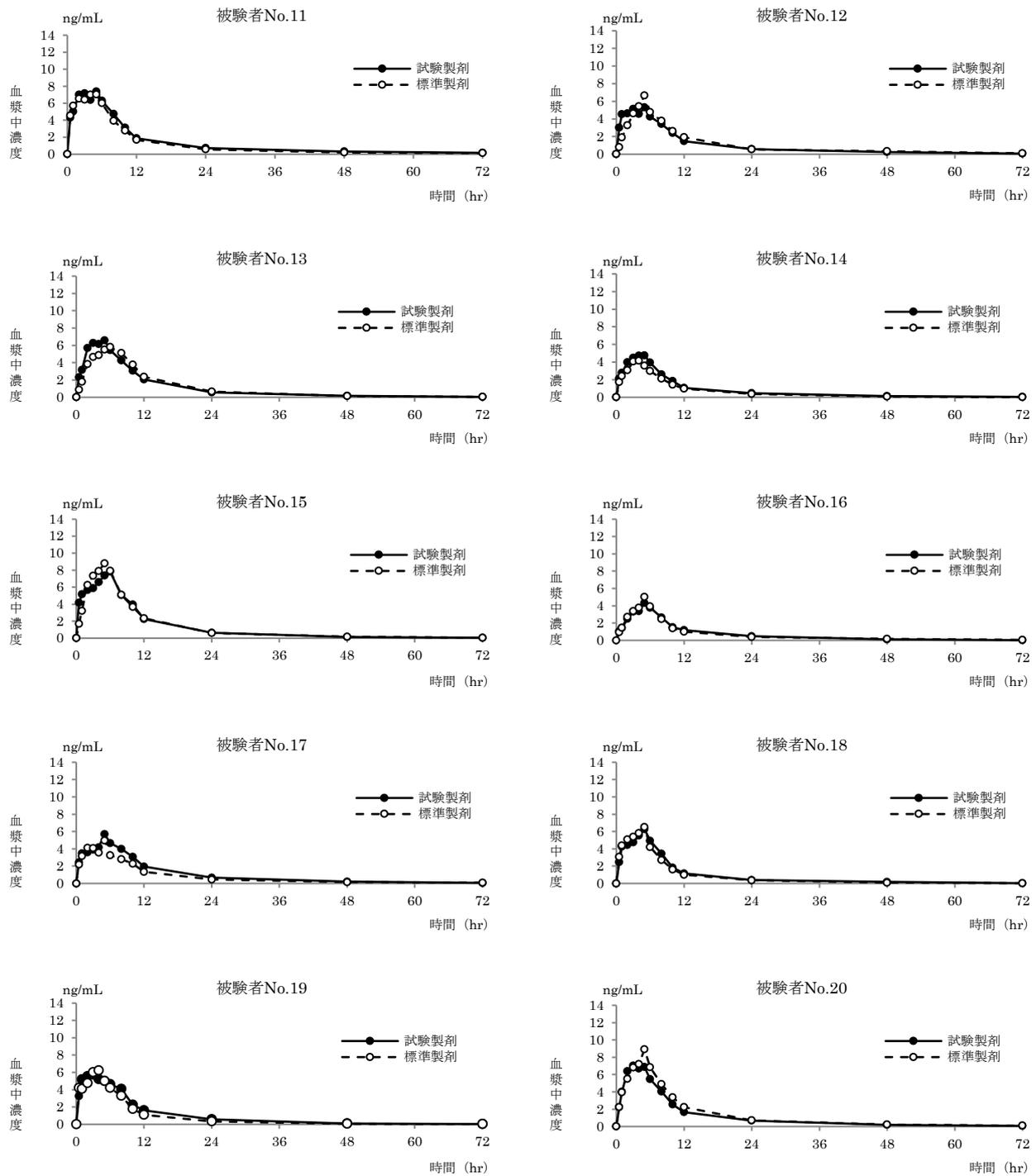


Table 5 ロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間

項目	AUC _t	C _{max}
試験製剤と標準製剤の 対数値の平均値の差の 90%信頼区間	log(1.03)~log(1.20)	log(0.97)~log(1.20)

- 1) 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：別紙（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）
- 2) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説．医薬品研究 13：1106-1119, 1982
- 3) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説—統計解析 その 2—．医薬品研究 13：1267-1271, 1982
- 4) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説—統計解析 その 3—．医薬品研究 15：123-133, 1984

ロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」の生物学的同等性試験（水あり投与）

—バイオアベイラビリティの比較—

辰巳化学株式会社

はじめに

ロスバスタチンは、HMG-CoA 還元酵素を競合的に阻害することにより、HMG-CoA のメバロン酸への変更を減少させ、コレステロール生合成における早期の律速段階を抑制する高コレステロール血症治療剤である。

今回、ロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」とクレストール®錠 5mg の生物学的同等性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾（以下、「同等性試験ガイドライン」という）に従い、日本人健康成人男子を対象として、絶食時に経口投与し、血漿中のロスバスタチンの濃度推移から両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。

I. 試験方法

1. 治験薬

試験製剤としてロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」（辰巳化学株式会社）（以下、「試験製剤」という）を、標準製剤としてクレストール®錠 5mg [REDACTED]（以下、「標準製剤」という）を用いた。

2. 被験者

健康な成人男子志望者の中から、事前の健康診断および臨床検査において臨床的に問題がないと判断された20名を被験者とした。被験者の年齢およびBMIをTable 1に示した。

3. 実験計画

投与スケジュールをTable 1に示した。試験は2群2期のラテン方格法により行い、休薬期間は10日間以上とした。また被験者20名は10名ずつの2群に無作為に割り付けた。

4. 投与方法および投与量

投与スケジュールに従い、各製剤とも1錠（ロスバスタチン 5 mg）を水 150 mL と共に服用した。なお投与前 10 時間以上および投与後 4 時間は絶食とした。

5. 血液試料採取方法

血漿中薬物濃度測定用の採血は、投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、48 及び 72 時間の計 14 回行った。採血については、前腕静脈より 7 mL をヘパリンナトリウム加真空採血管を用いて採血し、冷却遠心分離により得られた血漿を分取し、測定まで -70°C 以下で凍結保存した。

6. 血漿中濃度測定対象物および測定方法

ロスバスタチンを測定対象として LC/MS/MS 法により測定した。

なお、定量限界未満の測定値は「0」として解析した。

7. データ解析

生物学的同等性を検討する比較項目として、AUC_t および C_{max} を用いた。AUC_t は台形法により、C_{max} は血漿中ロスバスタチン濃度の最高実測値とし算出した。

統計解析は、同等性試験ガイドラインおよび文献^{2)~4)}の方法に準じて行った。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤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、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

Table 1 投与スケジュール

被験者	年齢 (歳)	BMI	投与スケジュール		
			I 期	休薬期間	II 期
1	20	19.0	試験 製剤 1 錠	10 日 間 以 上	標準 製剤 1 錠
2	22	22.8			
3	32	22.2			
4	22	22.7			
5	30	20.6			
6	29	21.8			
7	30	21.3			
8	20	20.6			
9	27	20.4			
10	40	21.4			
11	22	20.4	標準 製剤 1 錠		試験 製剤 1 錠
12	26	22.9			
13	40	20.8			
14	29	19.6			
15	20	19.1			
16	38	19.8			
17	36	21.7			
18	27	22.3			
19	22	21.1			
20	40	19.5			

II. 結果

1. 薬物濃度および薬物動態

試験製剤と標準製剤投与後の平均血漿中濃度の時間の推移を Fig 1 および Table 2 に、各被験者における血漿中濃度推移を Fig 2 および Fig 3 に、薬物動態パラメータについては Table 3 に示した。

両製剤とも投与後血漿中ロスバスタチン濃度が上昇し、試験製剤で 4.6±1.0 時間、標準製剤で 4.1±1.1 時間に T_{max} に達した。また、C_{max} は試験製剤で 6.39±2.34 ng/mL、標準製剤で 6.26±2.51 ng/mL であった。AUC_t は試験製剤で 72.76±26.81 ng・hr/mL、標準製剤で

69.42±25.73 ng·hr/mLであった。

2. バイオアベイラビリティの比較

試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータにおける分散分析の結果を Table 4 に示した。また、得られた AUC_t および C_{max} について試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間を Table 5 に示した。

試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、 AUC_t では $\log(0.99) \sim \log(1.13)$ 、 C_{max} では $\log(0.95) \sim \log(1.12)$ であり、いずれも同等性試験ガイドラインで要求される $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

3. 安全性

本治験において試験製剤投与群には有害事象は認められなかった。また、標準製剤を投与された 20 例中 3 例に副作用と判断された有害事象が 3 件認められた。

また、死亡、その他の重篤な有害事象が認められなかったことから、安全性に問題はないと判断された。

III. 考察

健康成人男子 20 名を対象とし、ロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」とクレストール®錠 5mg を 2 剤 2 期のクロスオーバー法で経口投与し、経時的な血漿中濃度から求めた AUC_t および C_{max} について両製剤のバイオアベイラビリティを比較し、生物学的同等性を検証した。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤の平均値の差の 90%信頼区間は、同等性試験ガイドラインにて規定されている $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であったことより、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

Fig 1 平均血漿中濃度推移

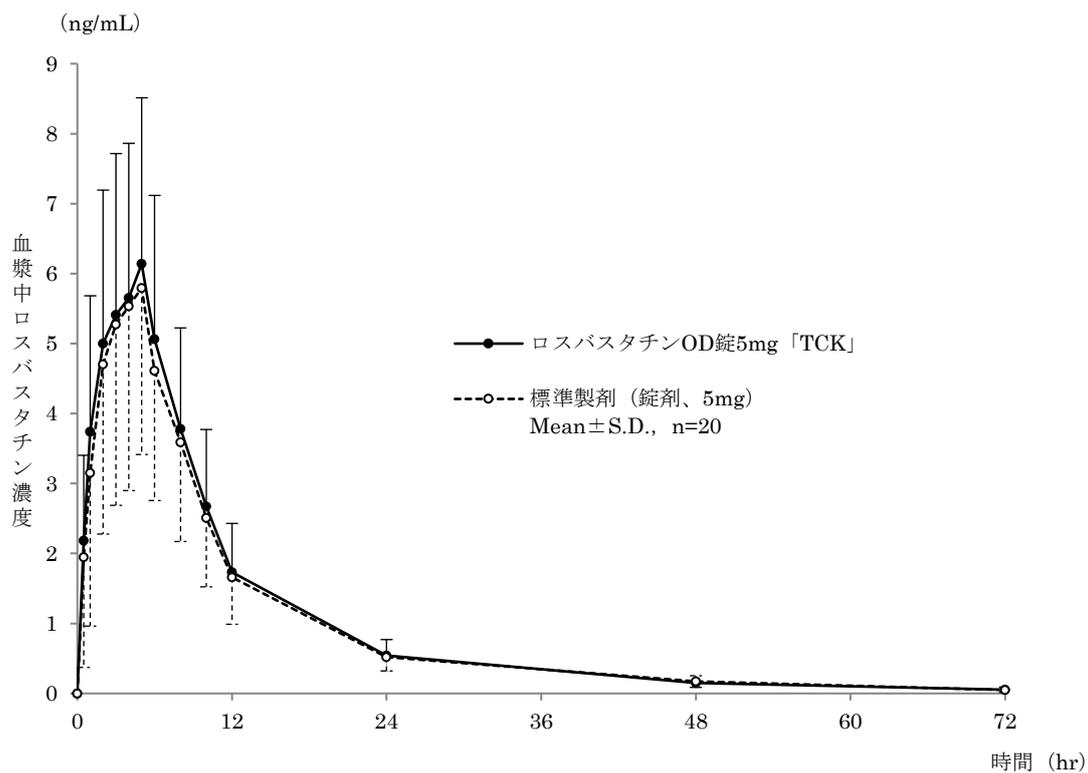


Table 2 ロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」 および標準製剤の平均血漿中濃度

薬剤名		血漿中濃度 (ng/mL)									
		0.5	1	2	3	4	5	6	8	10	12
ロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」	平均値	2.18	3.74	5.00	5.41	5.65	6.14	5.06	3.78	2.67	1.73
	±S.D.	1.22	1.94	2.19	2.31	2.21	2.37	2.06	1.44	1.10	0.70
標準製剤 (錠剤、5mg)	平均値	1.95	3.15	4.70	5.27	5.53	5.79	4.61	3.59	2.51	1.66
	±S.D.	1.58	2.19	2.42	2.59	2.63	2.38	1.85	1.42	0.99	0.67

薬剤名		血漿中濃度 (ng/mL)		
		24	48	72
ロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」	平均値	0.54	0.15	0.05
	±S.D.	0.23	0.06	0.04
標準製剤 (錠剤、5mg)	平均値	0.52	0.17	0.05
	±S.D.	0.20	0.08	0.03

(n=20)

Table 3 ロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」 と標準製剤の AUC_t、C_{max}、T_{max} および T_{1/2}

薬剤名	AUC _t (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」	72.76±26.81	6.39±2.34	4.6±1.0	16.2±10.2
標準製剤 (錠剤、5mg)	69.42±25.73	6.26±2.51	4.1±1.1	14.2±3.8

(平均値±S.D., n=20)

Table 4 分散分析の結果

パラメータ	変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
AUC _t	被験者間変動	19	1.34131598	0.07059558	26.17998625	<0.0001
	群	1	0.00941781	0.00941781	0.12727740	0.7254
	被験者/群	18	1.33189817	0.07399434	27.44039978	<0.0001
	被験者内変動					
	薬剤	1	0.00674789	0.00674789	2.50241945	0.1311
	時期	1	0.00801196	0.00801196	2.97119182	0.1019
	残差	18	0.04853786	0.00269655	—	—
総変動	39	1.40461369	—	—	—	
C _{max}	被験者間変動	19	1.23284409	0.06488653	14.15351064	<0.0001
	群	1	0.00497085	0.00497085	0.07287019	0.7903
	被験者/群	18	1.22787323	0.06821518	14.87957913	<0.0001
	被験者内変動					
	薬剤	1	0.00187391	0.00187391	0.40875149	0.5307
	時期	1	0.00015139	0.00015139	0.03302298	0.8578
	残差	18	0.08252070	0.00458448	—	—
総変動	39	1.31739009	—	—	—	

Fig 2 各被験者における血漿中濃度推移 (試験製剤先行群)

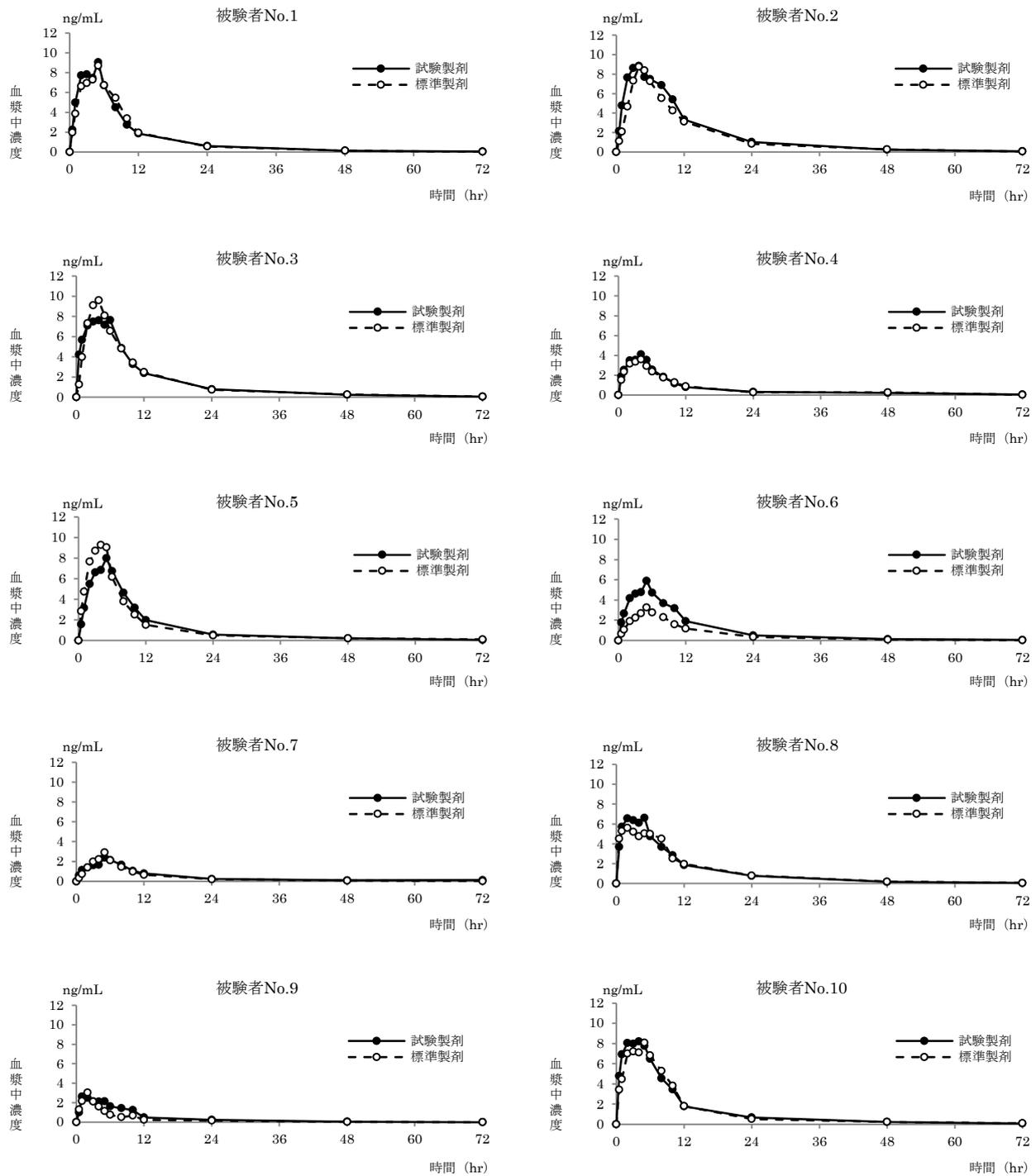


Fig 3 各被験者における血漿中濃度推移 (標準製剤先行群)

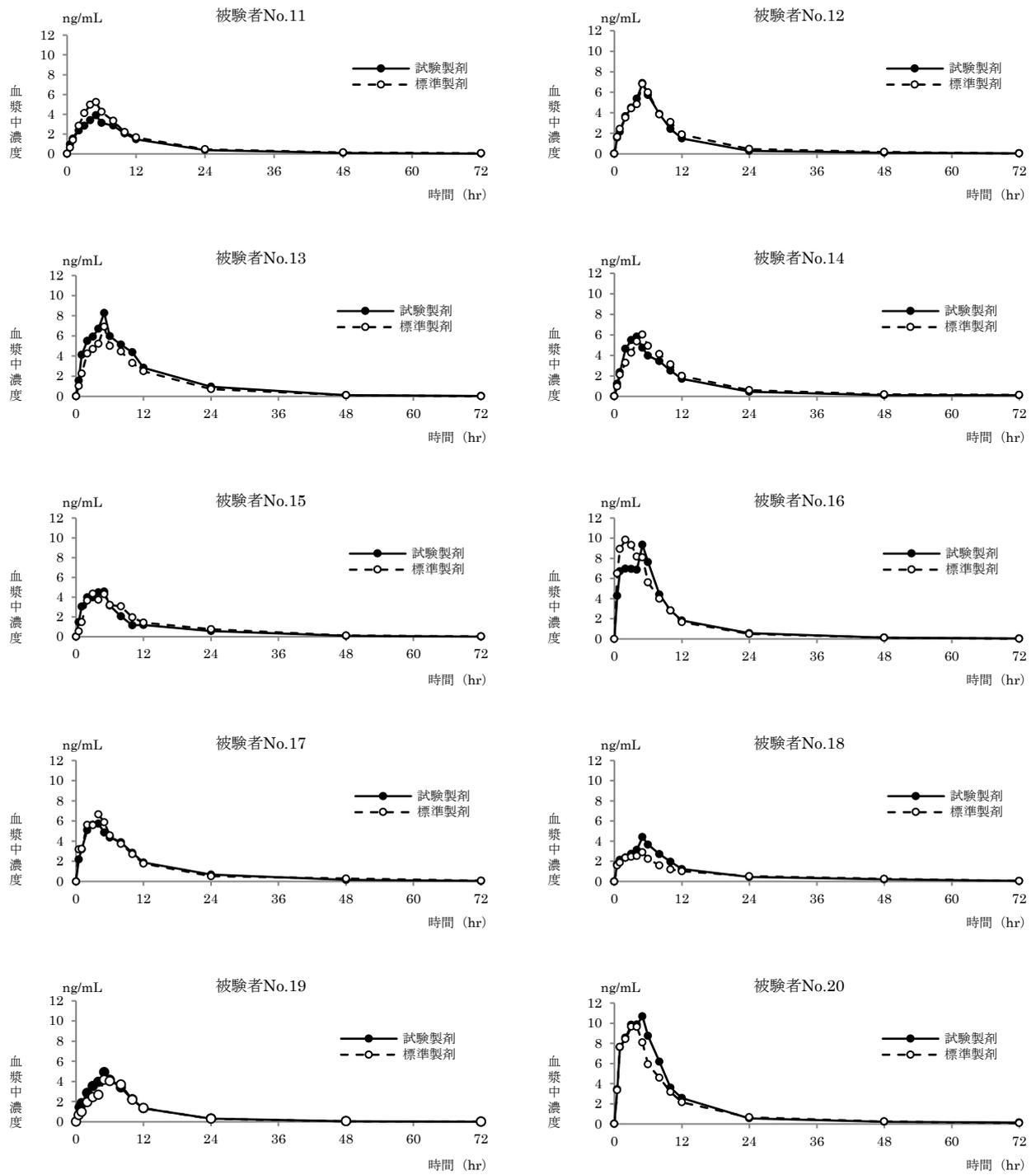


Table 5 ロスバスタチン OD 錠 5mg 「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間

項目	AUC _t	C _{max}
試験製剤と標準製剤の 対数値の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.99)~log(1.13)	log(0.95)~log(1.12)

- 1) 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：別紙（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）
- 2) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説．医薬品研究 13：1106-1119, 1982
- 3) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説—統計解析 その 2—．医薬品研究 13：1267-1271, 1982
- 4) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説—統計解析 その 3—．医薬品研究 15：123-133, 1984