

# ロスバスタチン錠 5mg 「TCK」 の生物学的同等性試験

## —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」<sup>1)</sup> (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 ( ) (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 24 名を被験者としたが、1 例の中止例が発生したため、最終的に 23 名の被験者を解析対象とした。解析対象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 日間とした。また被験者 24 名は 12 名ずつの 2 群に無作為に割り付けたが、1 例の中止例の発生により最終的には 12 名と 11 名の 2 群となった。

#### 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 1、2、3、4、5、6、7、8、12、24、48 および 72 時間の計 13 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 (0.0200 ng/mL) 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<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> を用いた。AUC<sub>t</sub> は台形法により、C<sub>max</sub> 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<sup>2)~4)</sup>の方法に準じて行った。

AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> 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	32	20.6	試験製剤 1 錠	10 日間	標準製剤 1 錠
2	31	21.9			
3	29	22.5			
4	22	23.4			
5	23	24.3			
6	23	19.9			
7	32	21.5			
8	24	19.3			
9	34	21.0			
10	32	20.3			
11	33	19.0			
12	22	21.9			
13	28	20.6	標準製剤 1 錠	試験製剤 1 錠	
14	21	22.3			
15	28	21.0			
16	28	22.8			
17	32	19.8			
18	24	19.0			
19	28	20.2			
20	25	20.5			
21	24	23.8			
22	24	19.6			
23	27	22.2			

### 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  $4.7 \pm 0.7$  時間、標準製剤で  $4.6 \pm 1.0$  時間に  $T_{max}$  に達した。また、 $C_{max}$  は試験製剤で  $6.35 \pm 3.13$  ng/mL、標準製剤で  $6.08 \pm 2.49$  ng/mL であった。 $AUC_t$  は試験製剤で  $62.24 \pm 24.72$  ng·hr/mL、標準製剤で  $63.43 \pm 25.27$  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  $\log(0.92) \sim \log(1.05)$ 、 $C_{max}$  では  $\log(0.91) \sim \log(1.13)$  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

本治験において標準製剤を投与された 24 例中 1 例に 1 件の臨床検査値の異常が認められたが、治験薬との因果関係は否定できると判定された。試験製剤を投与された 23 例には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 23 名を対象とし、ロスバスタチン錠 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

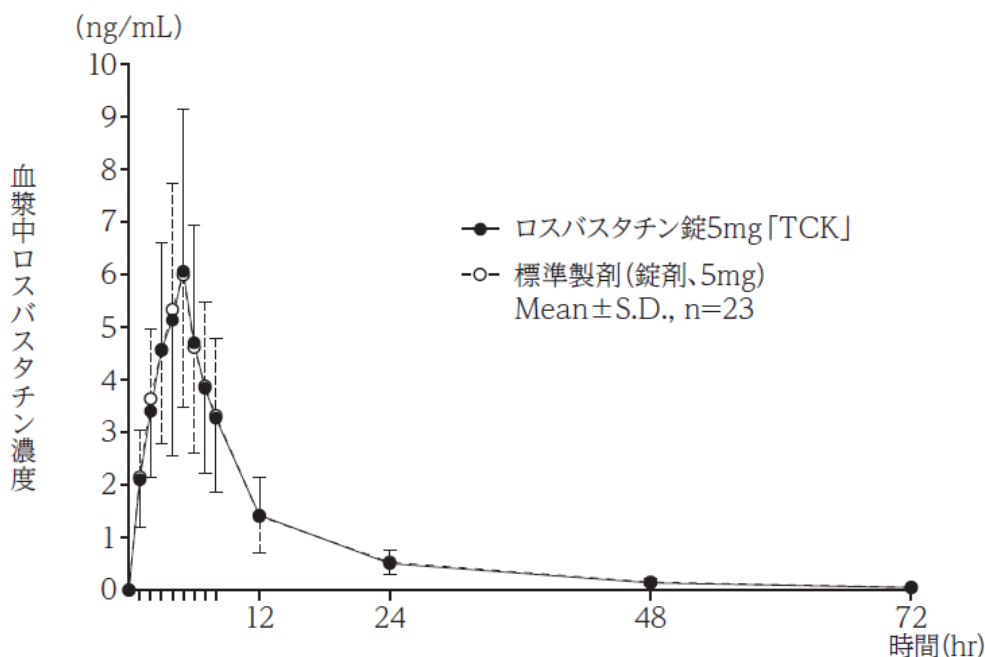


Table 2 ロスバスタチン錠 5mg 「TCK」 および標準製剤の平均血漿中濃度

薬剤名		血漿中濃度 (ng/mL)											
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	24	48	72
ロスバスタチン錠 5mg 「TCK」	平均値	2.10	3.40	4.58	5.14	6.06	4.70	3.84	3.27	1.42	0.50	0.14	0.05
	±S.D.	0.91	1.27	2.03	2.59	3.08	2.25	1.62	1.40	0.73	0.21	0.05	0.03
標準製剤 (錠剤, 5mg)	平均値	2.15	3.64	4.56	5.34	6.00	4.62	3.88	3.32	1.41	0.53	0.15	0.05
	±S.D.	0.90	1.33	1.79	2.41	2.52	2.01	1.61	1.47	0.70	0.22	0.07	0.02

(n = 23)

Fig 2 各被験者における血漿中濃度推移（試験製剤先行群）

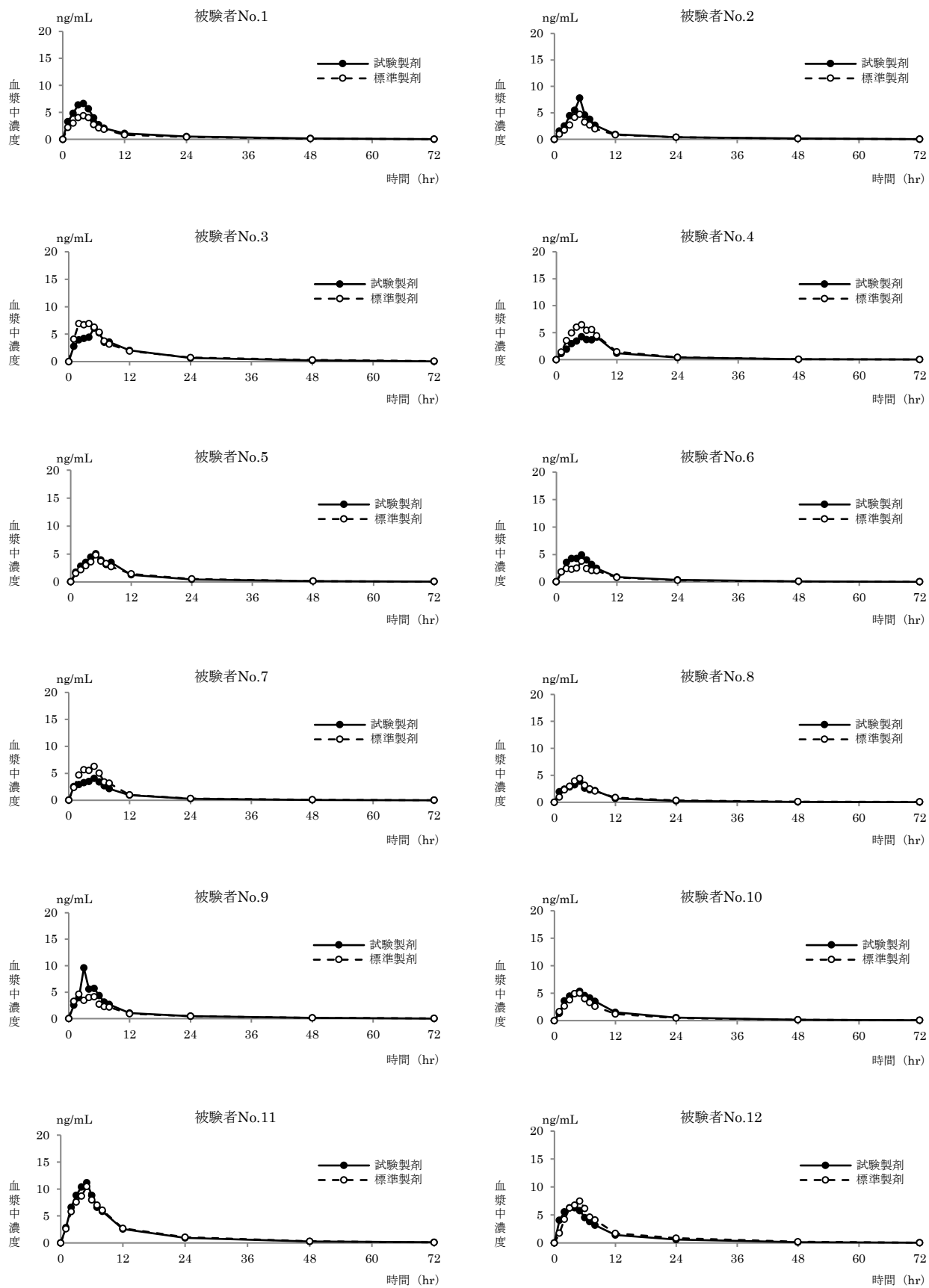


Fig 3 各被験者における血漿中濃度推移（標準製剤先行群）

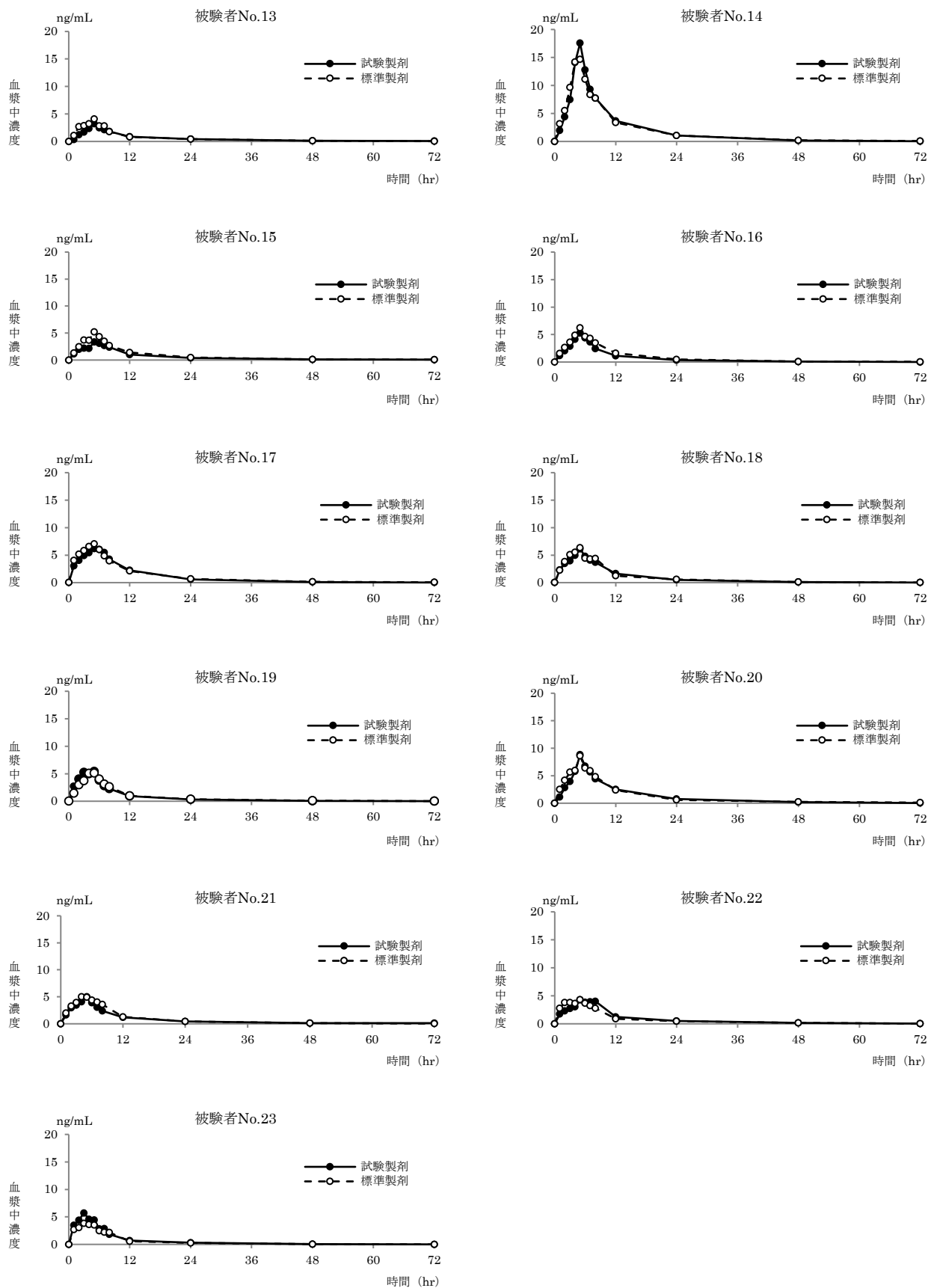


Table 3 ロスバスタチン錠 5mg 「TCK」と標準製剤の AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>および T<sub>1/2</sub>

薬剤名	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ロスバスタチン錠 5mg 「TCK」	62.24±24.72	6.35±3.13	4.7±0.7	13.5±2.5
標準製剤 (錠剤、5mg)	63.43±25.27	6.08±2.49	4.6±1.0	14.1±2.6

(平均値±S.D., n=23)

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	検定
AUC <sub>t</sub>	被験者間変動						
	群または持込効果	1	0.003059	0.003059	0.0720	0.7911	n.s.
	被験者/群	21	0.891992	0.042476	12.4345	0.0000	***
	被験者内変動						
	薬剤	1	0.000600	0.000600	0.1757	0.6794	n.s.
	時期	1	0.003748	0.003748	1.0973	0.3068	n.s.
	残差	21	0.071735	0.003416	—	—	—
C <sub>max</sub>	被験者間変動						
	群または持込効果	1	0.000647	0.000647	0.0147	0.9045	n.s.
	被験者/群	21	0.921400	0.043876	5.1561	0.0002	***
	被験者内変動						
	薬剤	1	0.000726	0.000726	0.0853	0.7731	n.s.
	時期	1	0.005470	0.005470	0.6428	0.4317	n.s.
	残差	21	0.178702	0.008510	—	—	—

— : 該当しないため算出せず

検定結果 : n.s. : 有意差なし、\* : p&lt;0.05、\*\* : p&lt;0.01、\*\*\* : p&lt;0.001

Table 5 ロスバスタチン錠 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 <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>
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(0.92)~log(1.05)	log(0.91)~log(1.13)

- 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