

原 著

エスシタロプラム錠20mg「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^{1,*}
山 本 美 月²
佐々木 啓 徳²
大 西 明 弘^{3,**}

要 旨

ジェネリック医薬品のエスシタロプラム錠20mg「サワイ」と先発医薬品であるレクサプロ[®]錠20mg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。

治験薬投与後120時間までの血漿中エスシタロプラム濃度を測定し、有効成分の血漿中濃度-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C_{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」の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。なお、本治験において認められた有害事象は、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。

以上の結果から、エスシタロプラム錠20mg「サワイ」は、レクサプロ錠20mgと治療学的に同等であると考えた。

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

*：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

Bioequivalence Study of Escitalopram Tablets 20mg “Sawai” in Healthy Volunteers

Takanori Tanaka¹, Mitsuki Yamamoto², Yoshinori Sasaki² and Akihiro Ohnishi³

1 : Nishikumamoto Hospital

2 : Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

3 : Departments of Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine

Corresponding author : Yoshinori Sasaki

Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

2-30, Miyahara 5-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-0003

はじめに

エスシタロプラムは、選択的なセロトニン(5-HT)再取り込み阻害作用を示し、脳内での細胞外5-HT濃度を持続的に上昇させることにより5-HT神経系を賦活化し抗うつ作用を示すと考えられる。

わが国では、エスシタロプラム製剤としてレクサプロ[®]錠10mg/20mg(持田製薬株式会社)が上市されている。

エスシタロプラム錠20mg「サワイ」は、1錠中にエスシタロプラムシユウ酸塩25.54mg(エスシタロプラムとして20mg)を含有する製剤で先発医薬品であるレクサプロ錠20mgと有効成分、効能・効果および用法・用量が同一である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選択的セロトニン再取り込み阻害薬である。

エスシタロプラム錠20mg「サワイ」とレクサプロ錠20mgとの治療学的同等性を検証するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾に従って、生物学的同等性試験を実施した。

I 対象と方法

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で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2020年11月から同年12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詳細を表1に示した。

2. 被験者

本治験では、25歳以上45歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。なお、肝代謝酵素CYP2C19の表現型がPMと判定された者は除外とした。

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、薬物の代謝・排泄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24名を1群12名の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は21日間以上とし

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
エスシタロプラム錠 20mg「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, エスシタロプラムシュウ酸塩 25.54mg (エスシタロプラムとして20mg) を含有
レクサプロ錠20mg	持田製薬株式会社		

表2 治験デザイン

被験者数	第I期	休薬期間	第II期
12	レクサプロ錠20mg	21日間以上	エスシタロプラム錠 20mg「サワイ」
12	エスシタロプラム錠 20mg「サワイ」		レクサプロ錠20mg

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150mLとともに単回経口投与した。

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0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120時間(合計16時点)の血漿中エスシタロプラム濃度を

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, kel, 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」¹⁾の判定基準(表5)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%信頼区間がそれぞれ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である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

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	食事
同意取得												
事前検診	-	-				○	○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	16:00	入院										
	19:00	-							○		○	○
投与日 (入院2日目)	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	-										○
	21:00	12		○								
入院3日目	9:00	24		○		○		○	○	○		○
	13:00	-										○
	19:00	-										○
入院4日目	9:00	48		○		○		○	○	○		○
	13:00	-										○
	19:00	-										○
入院5日目	9:00	72		○		○		○	○	○		○
	13:00	-										○
	19:00	-										○
入院6日目	9:00	96		○		○		○	○	○		○
	13:00	-										○
	19:00	-										○
退院日 (入院7日目)	9:00	120		○		○		○	○	○	○*	
	-	退院										

※：CRPを除く

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, 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
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, バルビツール酸類, 三環系抗うつ剤
CYP2C19遺伝子多型解析検査*	

* : 事前検診のみで実施した

表5 生物学的同等性の判定基準

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータ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, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。

なお, 上記の判定基準に適合しない場合でも, 試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ であり, かつ, ガイドラインに定める溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には, 生物学的に同等と判定する。ただし, この規定が適用されるのは, 被験者数20名 (1群10名) 以上で実施された場合に限られる。

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されないものを副作用とした。

II 結果

1. 対象被験者

治験を終了した23例を薬物動態の評価対象とし, 有害事象にて中止し薬物動態解析対象除外となった1例を含む24例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は25~44歳 (平均31.5歳), 体重は52.7~78.7kg (平均64.3kg), BMIは18.9~24.8 (平均21.9) であった。

2. 血漿中薬物濃度

平均血漿中エスシタロプラム濃度推移を図1, 各被験者の血漿中濃度推移を図2, 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。血漿中エスシタロプラム濃度は製剤間で類似した推移を示し, AUC_{∞} , MRT, 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

血漿中エスシタロプラム濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, $\log(0.97) \sim \log(1.02)$ および $\log(0.96) \sim \log(1.04)$ 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

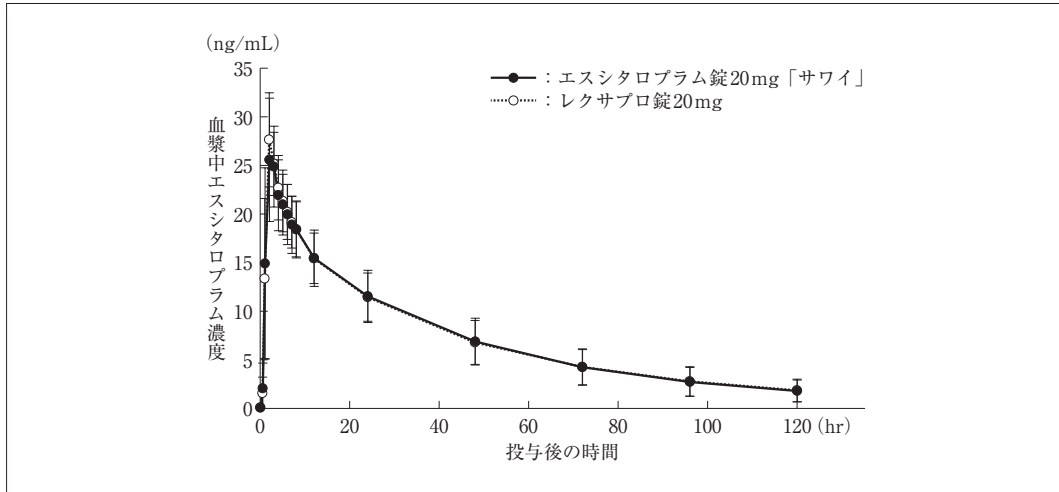


図1 血漿中エスシタロプラム濃度 (23例, 平均値±S.D.)

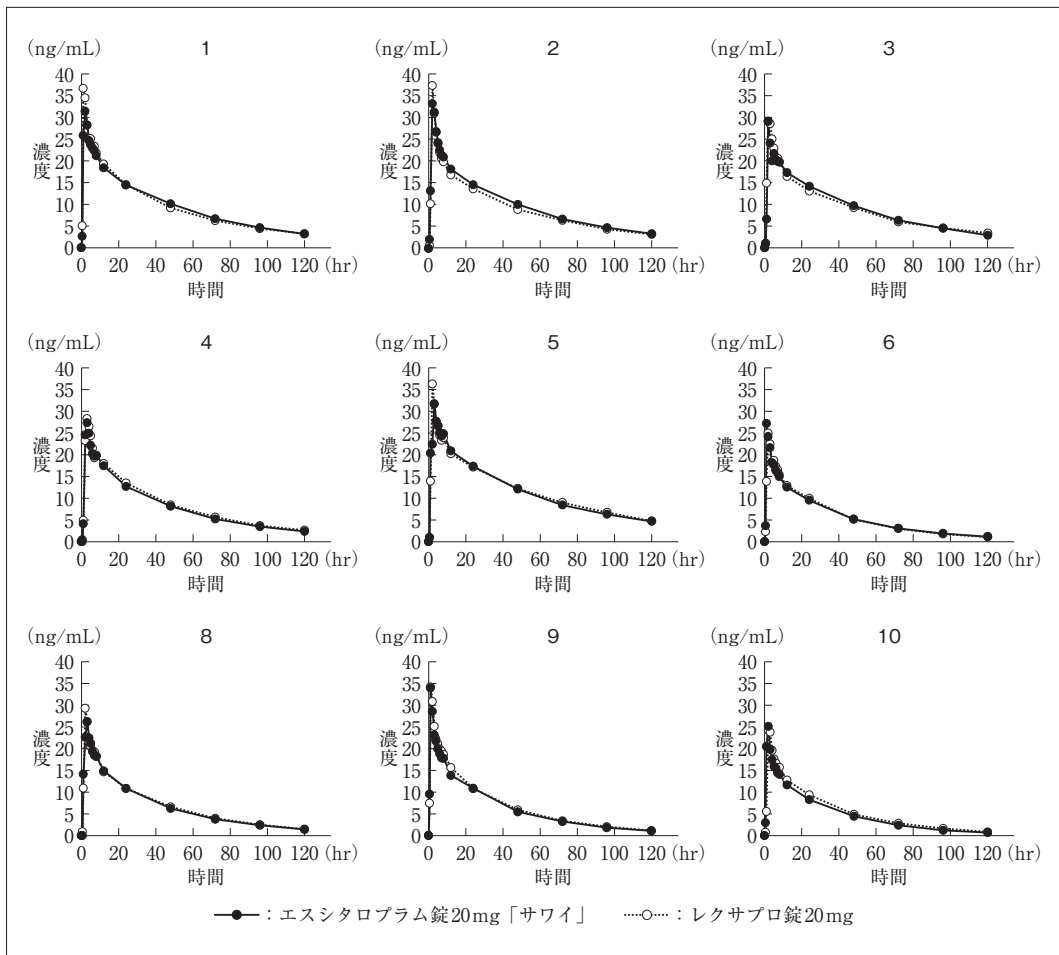


図2 各被験者の血漿中エスシタロプラム濃度(1)

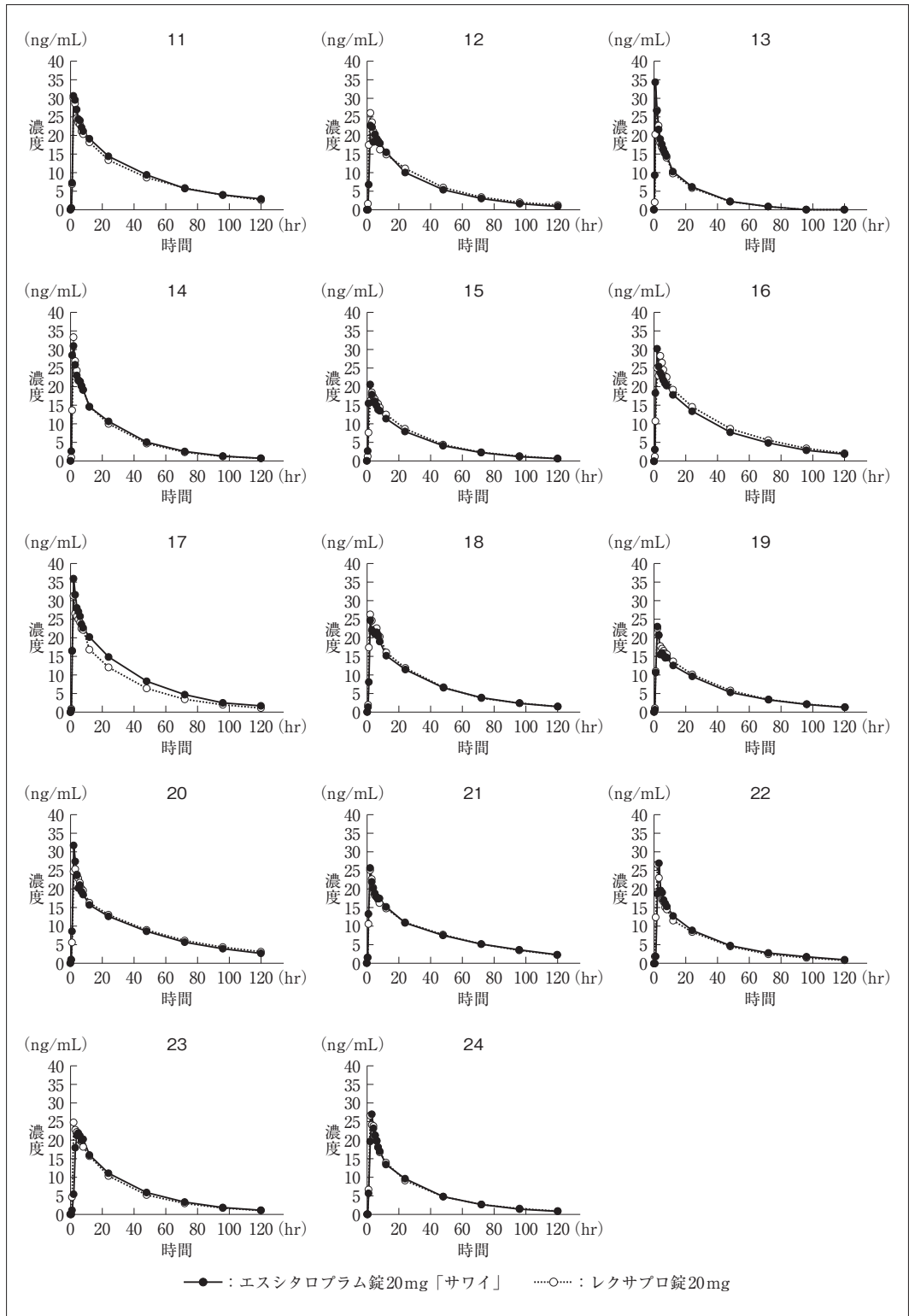


図2 各被験者の血漿中エスチロプラム濃度(2)

表6 薬物動態パラメータ (23例, 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 _∞ (%)
エスシタロプラム錠 20mg 「サワイ」	867.929 ±238.215	970.339 ±323.716	28.332 ±4.282	2.22 ±0.85	0.021 ±0.006	35.27 ±9.50	34.61 ±5.25	91.0 ±5.1
レクサプロ錠 20mg	869.041 ±231.709	976.702 ±321.471	28.348 ±4.760	2.13 ±0.63	0.021 ±0.006	35.88 ±10.19	34.62 ±5.31	90.6 ±5.6
分散分析結果*	—	p=0.6564	—	p=0.7157	p=0.4440	—	p=0.9594	—

* : p<0.05で有意差あり

表7 生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.97)~log(1.02)	log(0.96)~log(1.04)
対数値の平均値の差	log(1.00)	log(1.00)

* : log(0.80)~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
4	悪心	軽度	エスシタロプラム錠 20mg 「サワイ」	回復	明らかに関連あり
7	咽頭炎	軽度	レクサプロ錠20mg	回復	関連なし
16	悪心	軽度	レクサプロ錠20mg	回復	明らかに関連あり
	悪心	軽度	エスシタロプラム錠 20mg 「サワイ」	回復	明らかに関連あり

て, エスシタロプラム錠20mg 「サワイ」とレクサプロ錠20mg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3例に4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)。

III 考察

ジェネリック医薬品のエスシタロプラム錠20mg 「サワイ」について, 先発医薬品であるレクサプロ錠20mg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AUC_tおよびCmax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、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、エシタロプラム錠20mg「サワイ」とレクサプロ錠20mg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、エシタロプラム錠20mg「サワイ」とレクサプロ錠20mgの生物学的同等性が確認されたことから、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、レクサプロ錠10mgのジェネリック医薬品として開発されたエシタロプラム錠10mg「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」²⁾で規定される溶出試験により、エシタロプラム錠20mg「サワイ」との生物学的同等性が確認された。

利益相反

エシタロプラム錠20mg「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) 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）〕
- 2) 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，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）〕

（受理日：2022年8月12日）