

原 著

エゼロス[®]配合錠HD「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

早 田 浩一朗^{1,*}
平 栗 貢 一²
濱 野 雄 大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ゼロス[®]配合錠HD「サワイ」と先発医薬品であるロスゼット[®]配合錠HD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96時間までの血漿中エゼチミブおよびエゼチミブ抱合体濃度ならびに治験薬投与後24時間までの血漿中ロスバスタチン濃度を測定し、有効成分の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_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%信頼区間は生物学的同等性の判定基準を満たした。

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。

以上の結果より、エゼロス配合錠HD「サワイ」は、ロスゼット配合錠HDとの生物学的同等性が確認された。

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

Bioequivalence Study of EZEROSU[®] Combination Tablets HD “Sawai” in Healthy Volunteers

Koichiro Hayata¹, Kouichi Hiraguri², Takehiro Hamano²,
Yoshinori Sasaki² and Akihiro Ohnishi³

1: *Ageo Medical Clinic*

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

本剤は小腸でのコレステロールおよび植物ステロールの吸収を選択的に阻害するエゼチミブと、コレステロールの生合成を阻害するロスバスタチンの配合剤である。エゼチミブは小腸壁細胞に存在する蛋白質(Niemann-Pick C1 Like 1)を介して食事性および胆汁性コレステロールおよび植物ステロールの吸収を阻害する^{1)~3)}。ロスバスタチンは、肝臓内に能動的に取り込まれ、肝臓でのコレステロール生合成系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、コレステロール生合成を強力に抑制する⁴⁾。その結果、肝臓内のコレステロール含量が低下し、これを補うためLDL受容体の発現が誘導される⁵⁾⁶⁾。このLDL受容体を介して、コレステロール含有率の高いリポ蛋白であるLDLの肝臓への取り込みが増加し、血中コレステロールが低下する⁷⁾。

わが国では、エゼチミブとロスバスタチンの配合錠としてロスゼット[®]配合錠LDおよびロスゼット[®]配合錠HD(オルガノン株式会社)が上市されている。

エゼロス[®]配合錠HD「サワイ」は、1錠中にエゼチミブ10mg、ロスバスタチンカルシ

ウム5.2mgを含有する製剤で、先発医薬品であるロスゼット配合錠HDと同一の有効成分を同量含有す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小腸コレステロールトランスポーター阻害剤/HMG-CoA還元酵素阻害剤の配合剤である。

エゼロス配合錠HD「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⁸⁾」に従い、ロスゼット配合錠HD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。

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、医療法人社団 順信会 上尾メ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、2023年1月から同年2月に同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、

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
エゼロス配合錠HD 「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, エゼチミブ10mg, ロスバスタチンカルシウム5.2mg (ロスバスタチンとして5mg) を含有
ロスゼット配合錠HD	オルガノン株式会社	素錠	

表2 適格性基準

【選択基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す選択基準のすべてを満たす者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ① 同意取得時の年齢が20歳以上45歳未満の日本人健康成人男性
- ② 体重が50kg以上80kg以下の者
- ③ BMI「体重 (kg)/[身長 (m)]²」が18.5以上25.0未満の範囲にある者 (小数点第2位切り捨て)
- ④ 事前検診の結果を考慮し、治験責任医師または治験分担医師が本治験の被験者として適格と判断した者
- ⑤ 治験参加中の遵守事項に従い、治験実施計画書に定めた診察・検査を受け、自覚症状などの申告ができる者

【除外基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す除外基準のいずれにも該当しない者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ① 薬物動態および安全性に影響を及ぼすと考えられる消化管・心臓・肝臓・腎臓・血液等の疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ② 事前検診の臨床検査でALTが45U/Lを超えた者
- ③ 事前検診の12誘導心電図でWPW症候群、完全右脚ブロック、Brugada症候群と判定された者 (機器自動判定を含む)
- ④ 胃腸管部位に胃切除、胃腸縫合術、腸管切除などの大きな手術歴がある者 (虫垂切除術および鼠径ヘルニア修復術は可とする)
- ⑤ 薬物に対する過敏症・薬物に対するアレルギーなどがある者
- ⑥ アルコールあるいは薬物依存者
- ⑦ 第1期治験薬投与前12週間以内に臨床試験に参加し、他の治験薬の投与を受けた者 (健康食品の臨床試験は第1期治験薬投与前4週間以内とする)
- ⑧ 第1期治験薬投与前4週間以内に200mLまたは12週間以内に400mLを超えるような採血 (献血など)、もしくは、治験薬投与前2週間以内に成分献血を実施した者
- ⑨ 事前検診の免疫学的検査で陽性が確認された者
- ⑩ その他、治験責任医師または治験分担医師により治験参加に不適格と判断された者

エゼチミブおよびロスバスタチンに特徴的な副作用の発現リスクを回避または軽減するために設定した適格性基準 (表2) を満たし、かつ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50例を1群25例の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は14日間以上とした (表3)。

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とともに服

表3 治験デザイン

被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
25	ロソーゼット配合錠HD	14日間以上	エゼロス配合錠HD「サワイ」
25	エゼロス配合錠HD「サワイ」		ロソーゼット配合錠HD

用させた。

治験薬投与前1時間と投与後2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4)に従い、各観察検査(表5)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

未変化体であるエゼチミブおよびロスバスタチンを測定することとした。また、以下の観点から、エゼチミブの活性代謝物であるエゼチミブのフェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体(エゼチミブ抱合体)も併せて測定することとした。

- ・ヒトにおける血漿中では主にエゼチミブ抱合体として存在する⁹⁾こと
- ・エゼチミブ抱合体はエゼチミブより強いコレステロール吸収阻害作用を有する¹⁰⁾こと
- ・エゼチミブおよびエゼチミブ抱合体は腸肝循環する性質を有する¹¹⁾こと

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, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72, 96時間(合計22時点)の血漿中エゼチミブおよびエゼチミブ抱合体濃度をLC/MS法で測定した。

治験薬投与前、投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24時間(合計12時点)の血漿中ロスバスタチン濃度を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、kelおよびt_{max}について分散分析を行い、両剤剤の分散比を有意水準5%で検定した。統計解析にはBESTS(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

血漿中エゼチミブ濃度および血漿中ロスバスタチン濃度を主要評価項目、血漿中エゼチミブ抱合体濃度を副次評価項目とした。

主要評価項目について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」⁸⁾の判定基準に従い、両剤剤の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、両剤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、両剤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値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)の範囲にあれば、両剤剤は生物学的に同等と判定することとした。

なお、製剤間の生物学的同等性を適切に評価する観点より、副次評価項目についても両剤剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。

表4 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 (エゼチミブ/エゼチミブ抱合体)	薬物動態用採血 (ロスバスタチン)	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	SARS-CoV-2抗原検査	食事
同意取得														
事前検診	-	-					○	○	○	○	○	○		
入院日 (入院1日目)	-	入院												
	19:00	-							○				○	○
入院2日目	-	-										○		
	9:00	-												○
	13:00	-												○
	19:00	-												○
投与日 (入院3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		○	○									○*
	14:00	5		○	○									
	15:00	6		○	○		○		○	○				
16:00	7		○	○										
17:00	8		○	○										
19:00	10		○										○*	
21:00	12		○	○										

(表つづく)

(表のつづき)

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血 (エゼチミブ/エゼチミブ抱合体)	薬物動態用採血 (ロスバスタチン)	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	SARS-CoV-2抗原検査	食事	
入院4日目	9:00	24		○	○	↓	○		○	○				○	
	13:00	-													○
	19:00	-													○
	21:00	36		○											
入院5日目	9:00	48		○				○		○	○				○
	13:00	-													○
	19:00	-													○
入院6日目	9:00	72		○				○		○	○				○
	13:00	-													○
	19:00	-													○
退院日 (入院7日目)	9:00	96		○				○		○	○	○	○		
	-		退 院												

※治験薬投与から食事の摂取開始までの時間は各被験者で同一とし、20分かけて摂取した。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。事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

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（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を副作用とした。

II 試験結果

1. 対象被験者

治験を終了した50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（平均35.4歳）、身長は159.7～183.2cm（平均172.6cm）、体重は52.4～79.7kg（平均65.5kg）、BMIは18.6～24.9（平均21.9）であった。

2. 血漿中薬物濃度

平均血漿中エゼチミブ濃度推移、平均血漿中ロスバスタチン濃度推移および平均血漿中

表5 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, CK, 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*	梅毒検査 (STS法, TP抗原法), 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抗原検査**	

* : 事前検診のみで実施した。

** : 入院1日目に実施した。

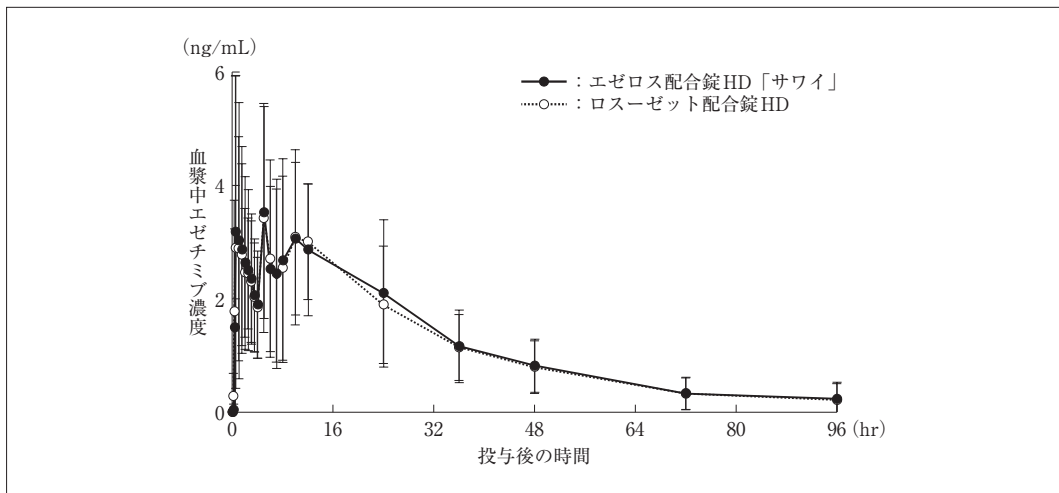


図1 血漿中エゼチミブ濃度 (n=50, 平均値±S.D.)

エゼチミブ抱合体濃度推移を図1, 図2および図3, 各被験者のそれぞれの血漿中濃度推移を図4, 図5および図6に示した。エゼチミブ, ロスバスタチンおよびエゼチミブ抱合体の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。

血漿中エゼチミブ濃度, 血漿中ロスバスタチ

ン濃度および血漿中エゼチミブ抱合体の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

主要評価項目の血漿中エゼチミブ濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値

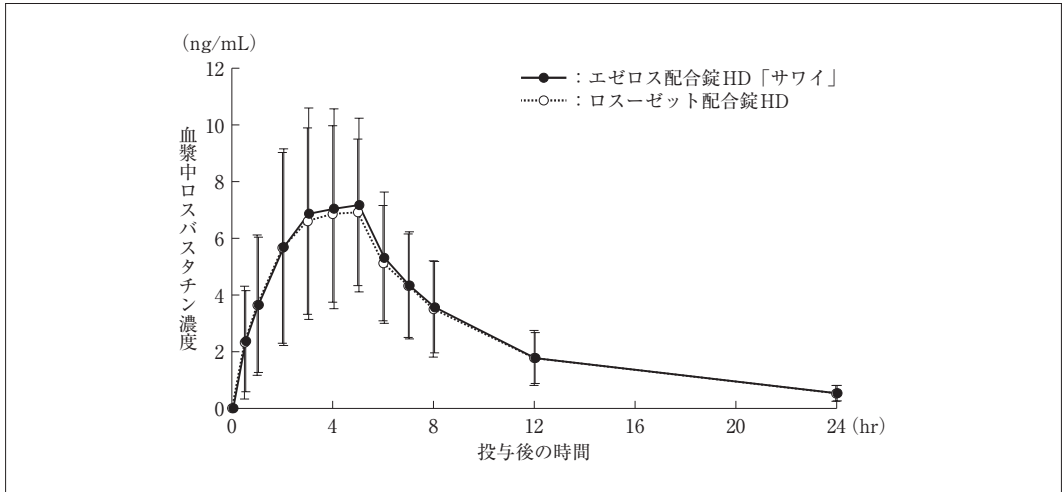


図2 血漿中ロスタチン濃度 (n=50, 平均値±S.D.)

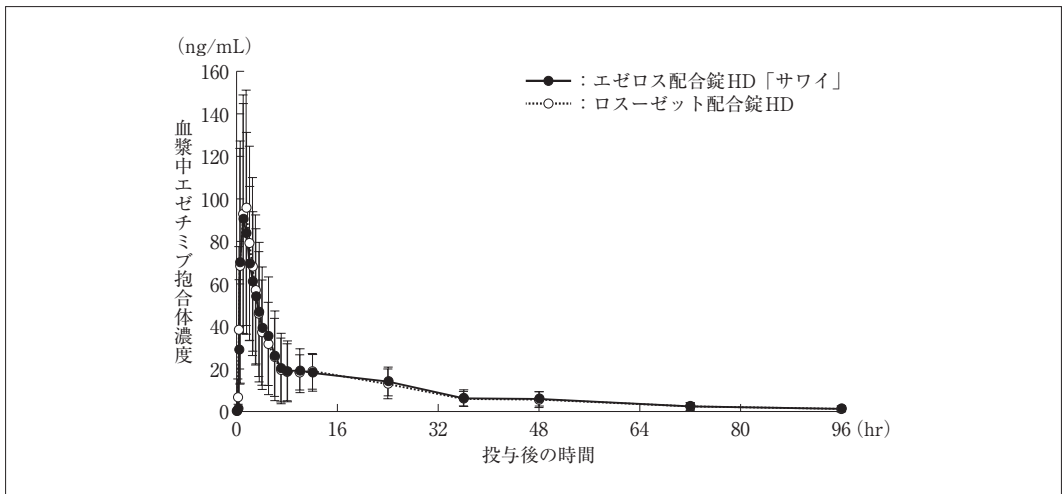


図3 血漿中エゼチミブ抱合体濃度 (n=50, 平均値±S.D.)

の差の90%信頼区間は $\log(0.97) \sim \log(1.09)$ および $\log(0.94) \sim \log(1.11)$ であり、いずれも基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。血漿中ロスタ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 $\log(0.96) \sim \log(1.06)$ および $\log(0.95) \sim \log(1.09)$ であり、いずれも基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また、副次評価項目の血漿中エゼチミブ

抱合体濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差は $\log(0.97) \sim \log(1.07)$ および $\log(0.91) \sim \log(1.04)$ であり、基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。したがって、エゼロス配合錠HD「サワイ」とロソーゼット配合錠HD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50例のうち1例に1件 [p.86 (1246) につづく]

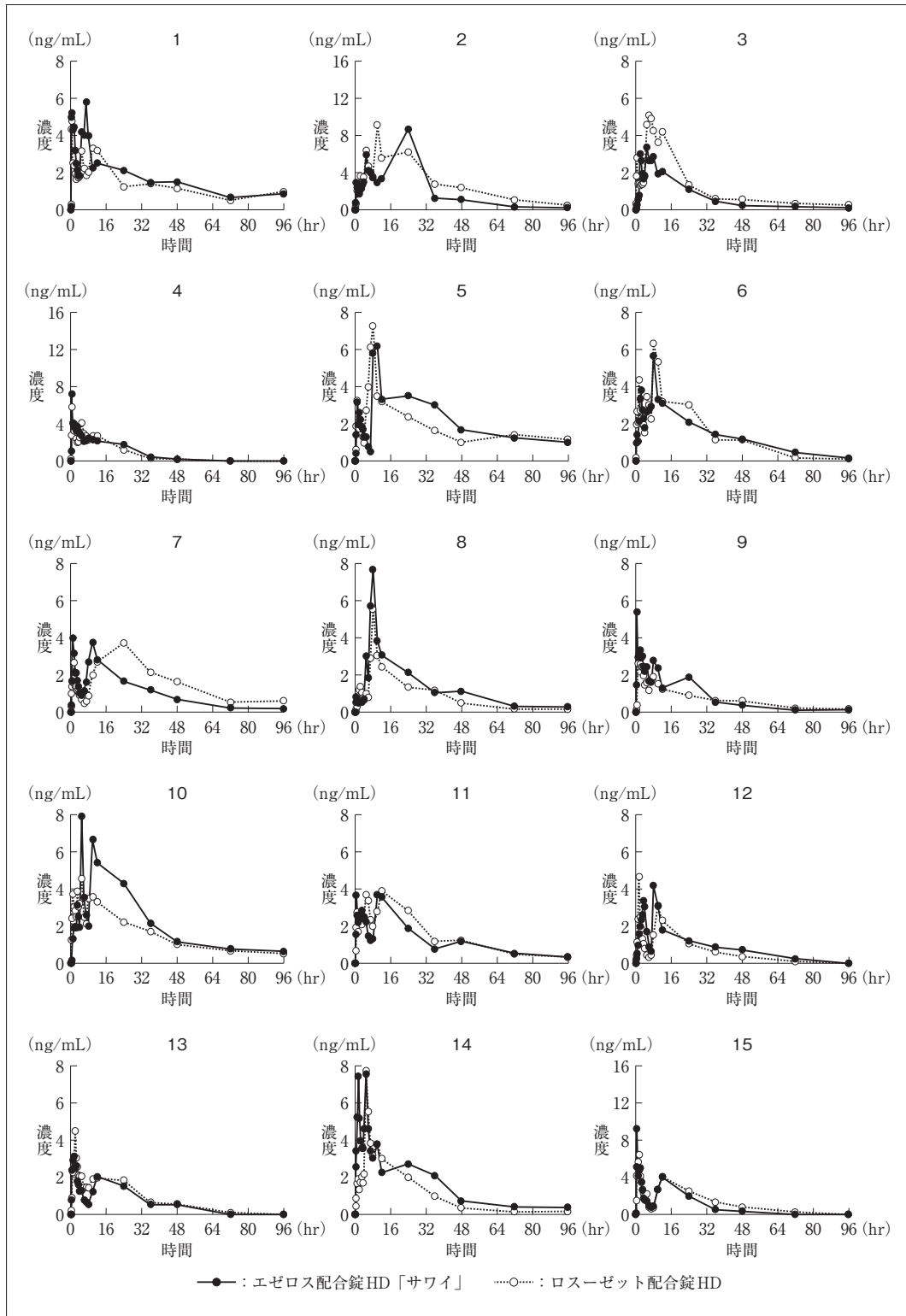


図4 各被験者の血漿中エゼチミブ濃度(1)

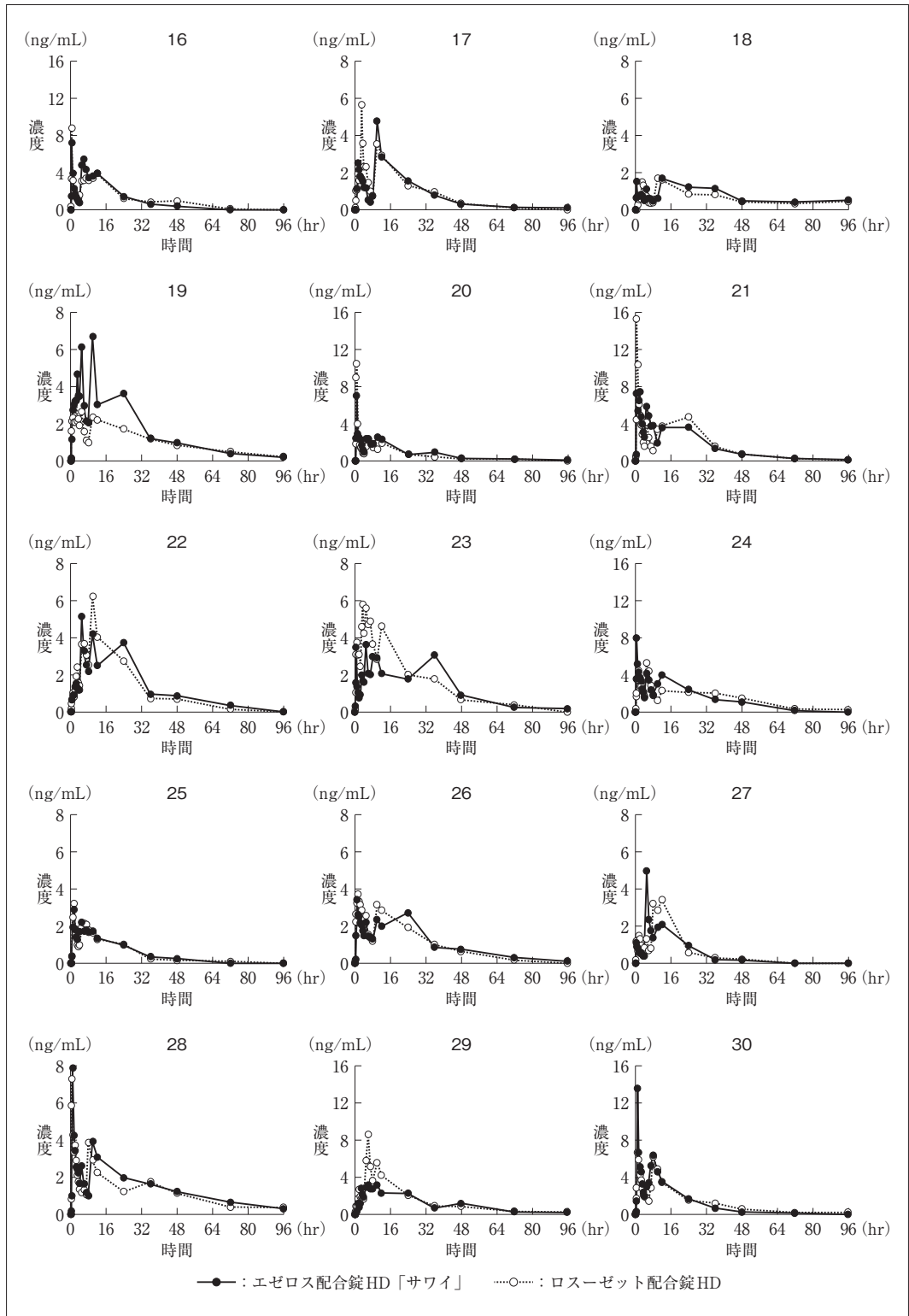


図4 各被験者の血漿中エゼチミブ濃度(2)

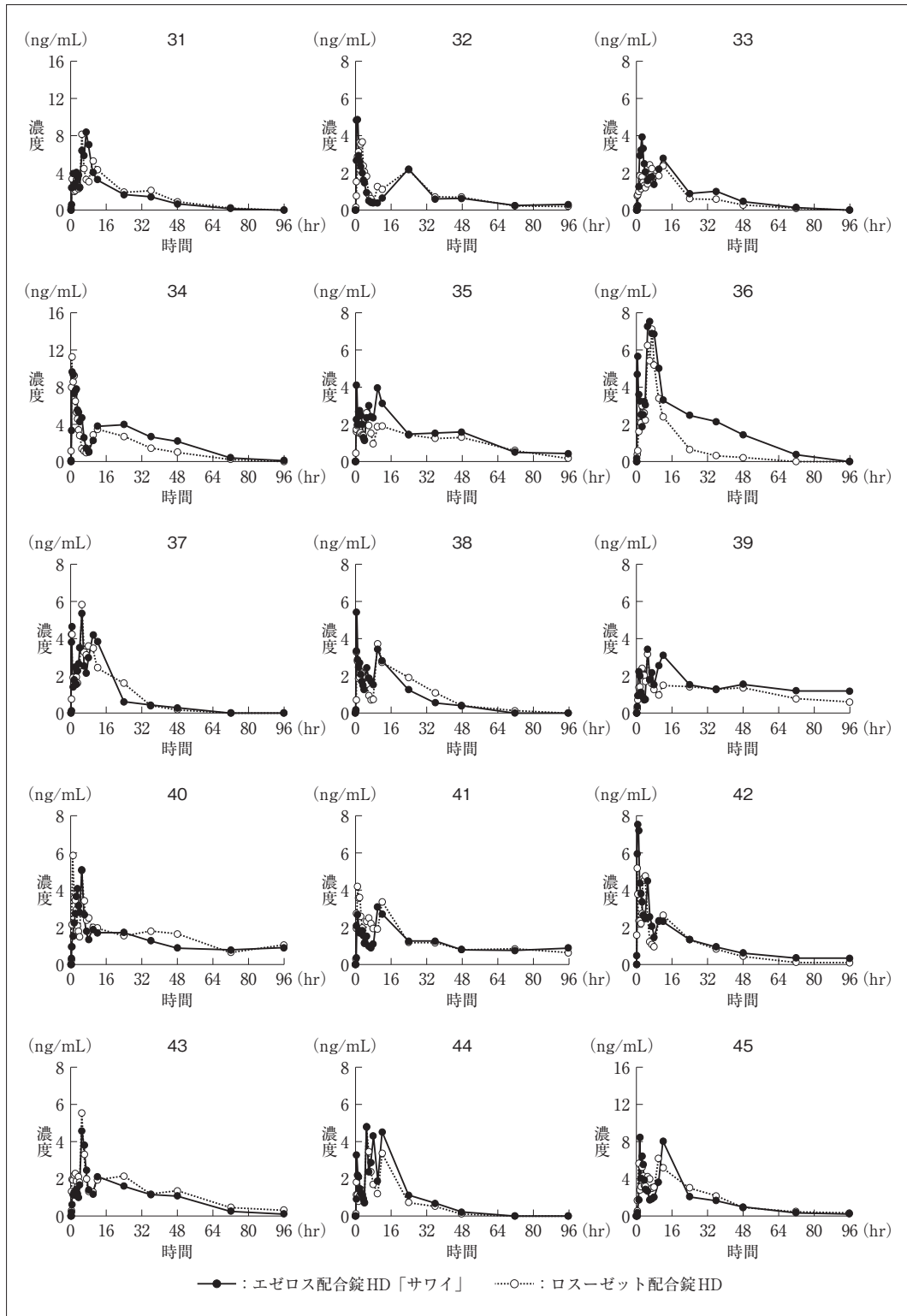


図4 各被験者の血漿中エゼチミブ濃度(3)

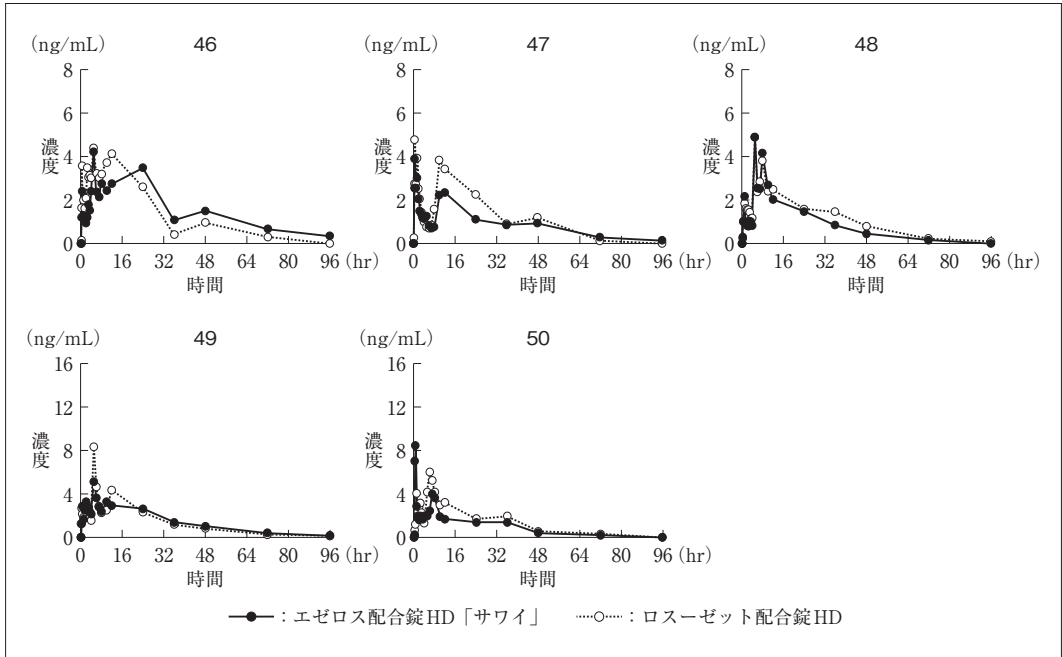


図4 各被験者の血漿中エゼチミブ濃度(4)

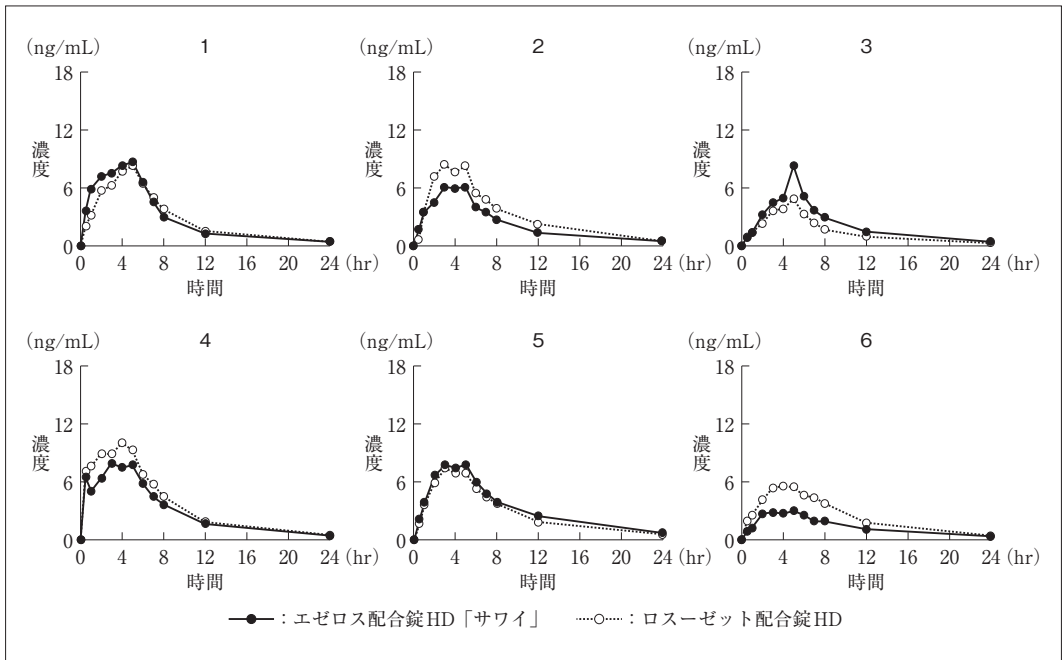


図5 各被験者の血漿中ロスバスタチン濃度(1)

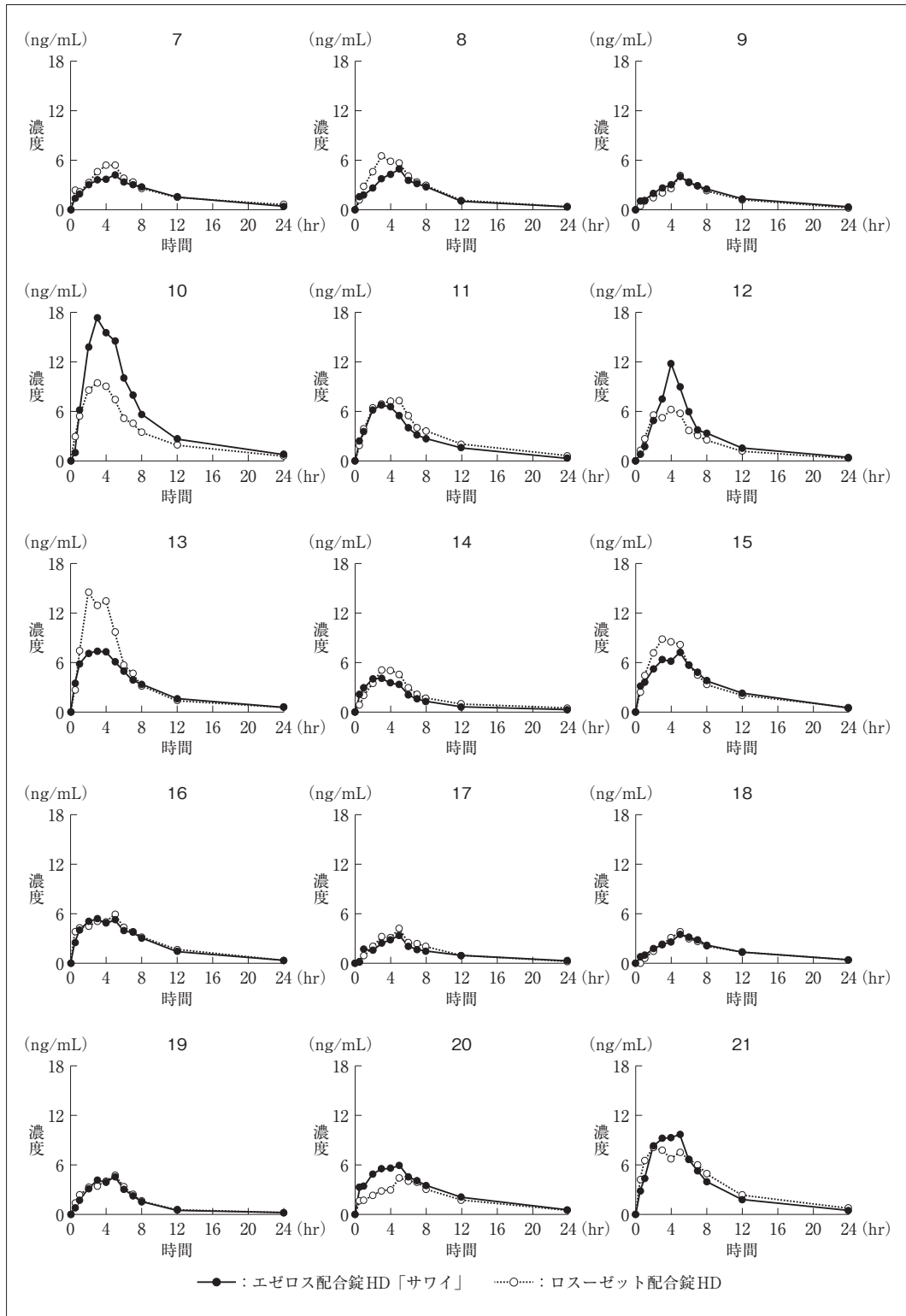


図5 各被験者の血漿中ロスバスタチン濃度(2)

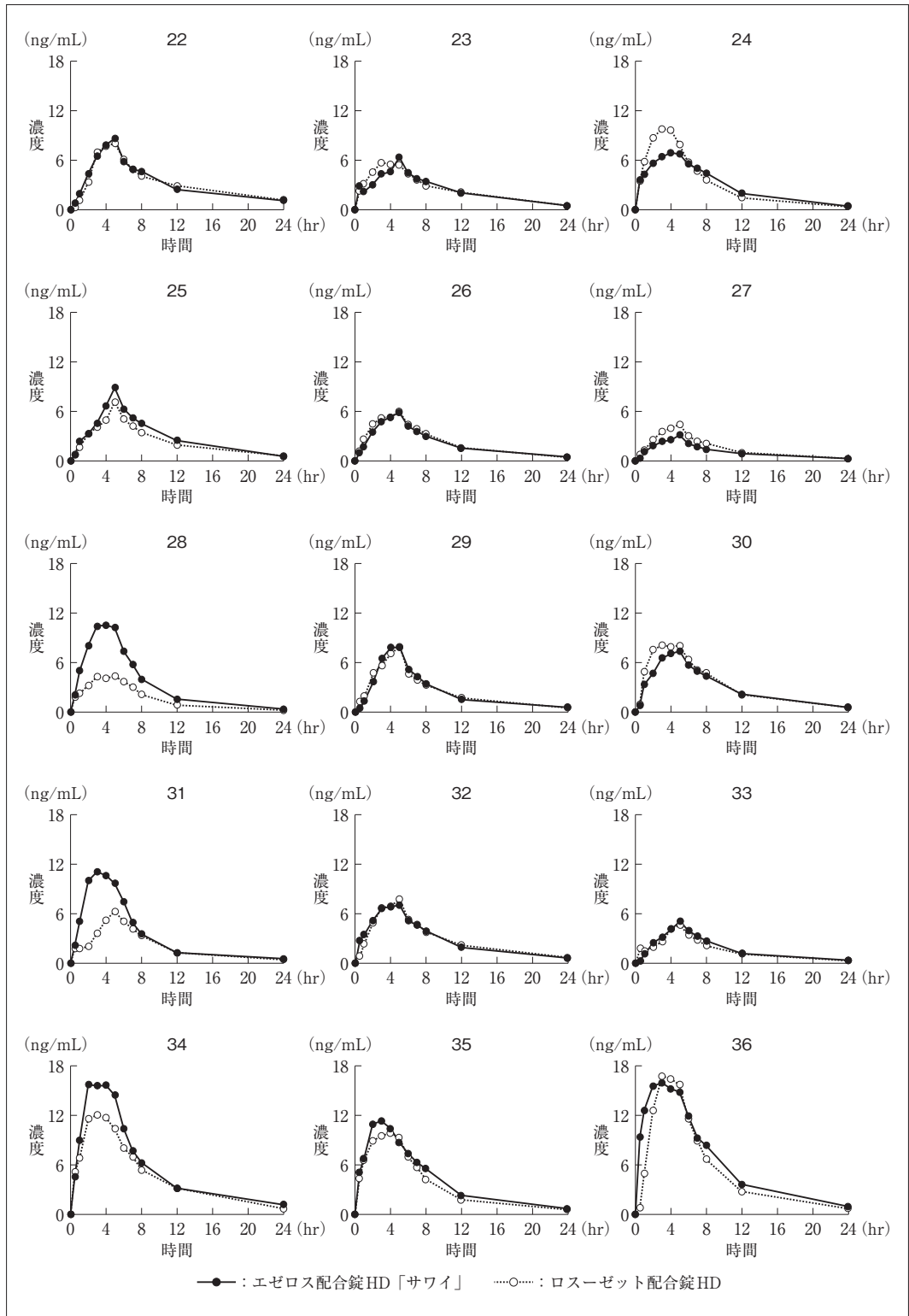


図5 各被験者の血漿中ロスバスタチン濃度(3)

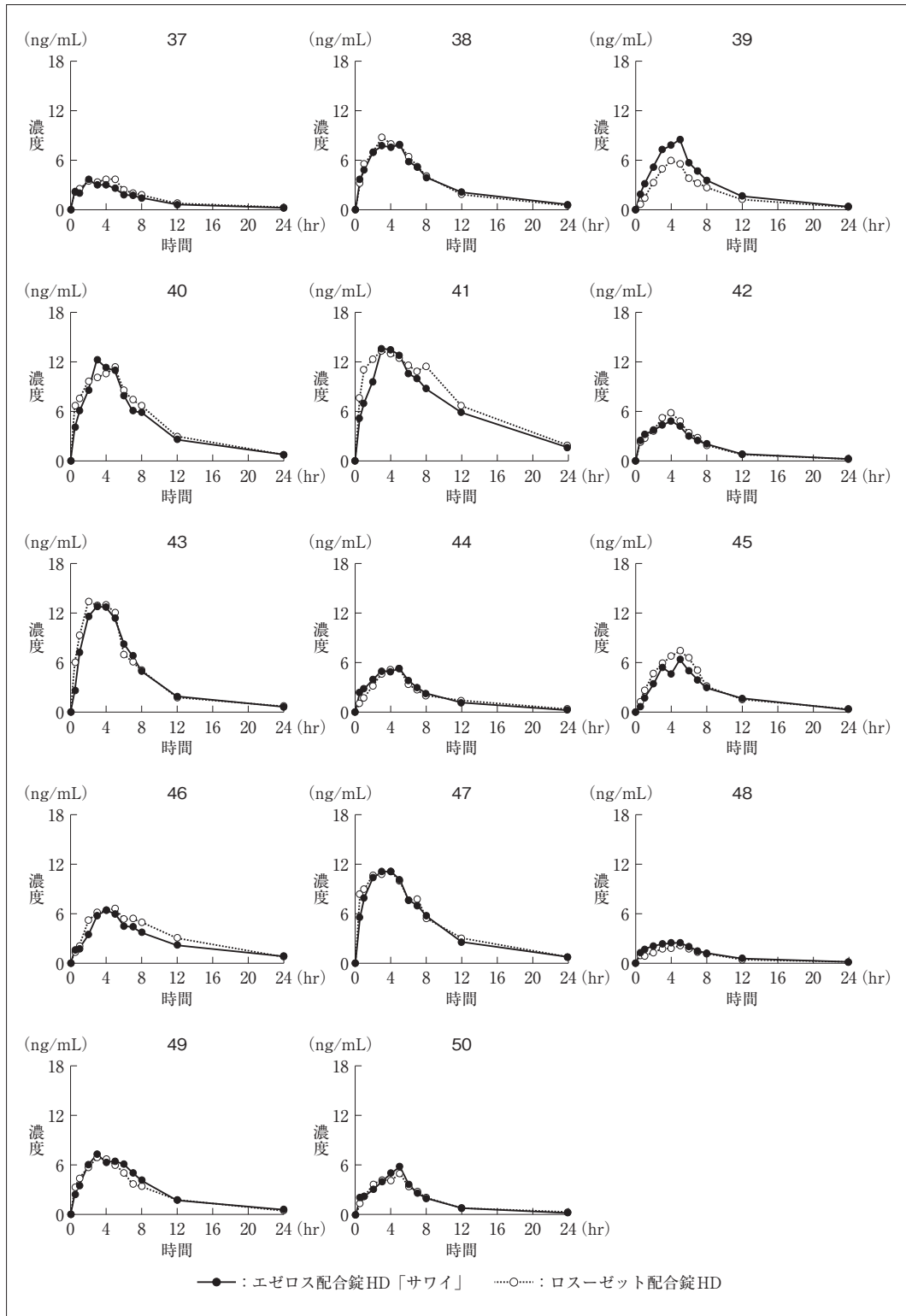


図5 各被験者の血漿中ロスバスタチン濃度(4)

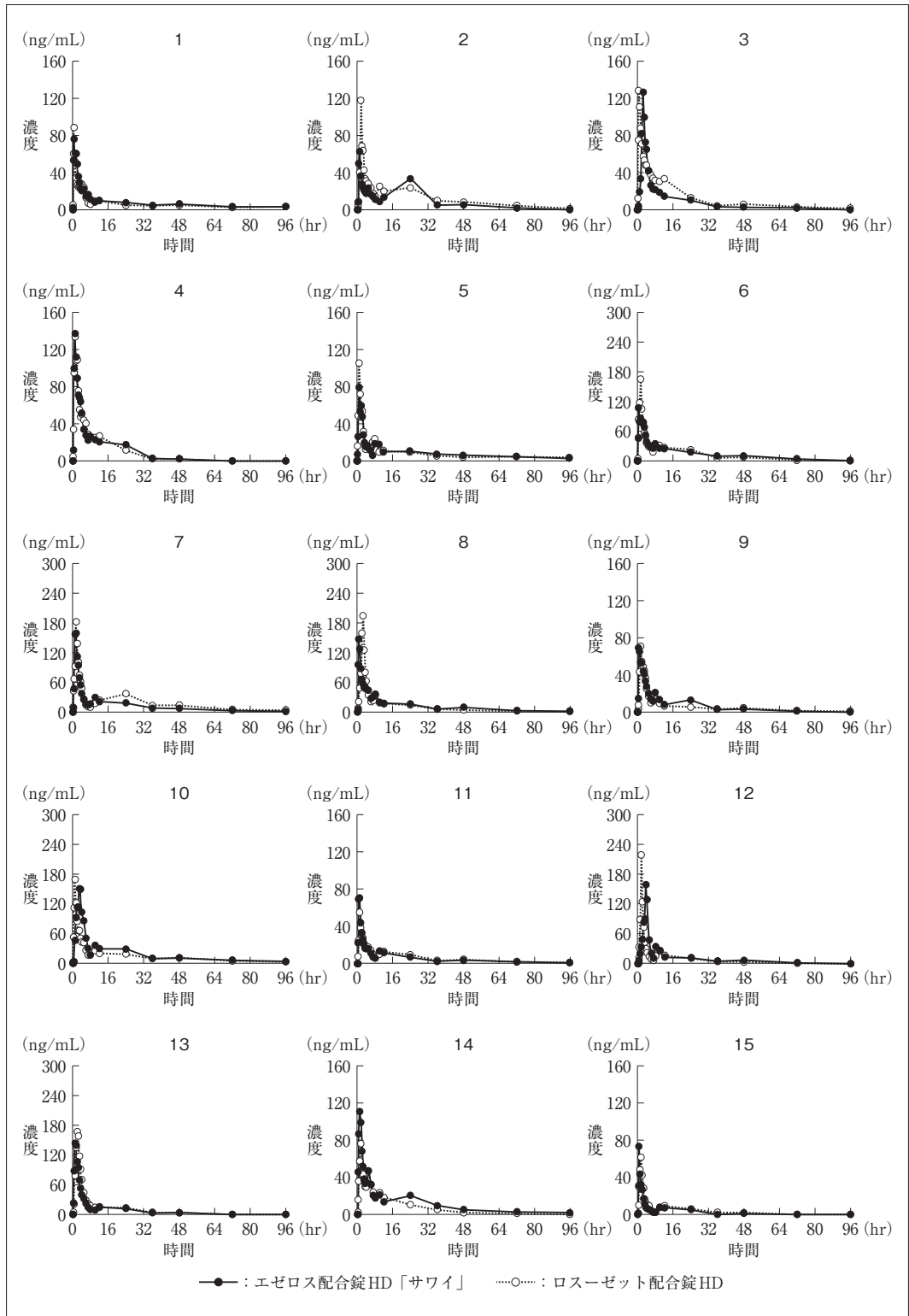


図6 各被験者の血漿中エゼチミブ抱合体濃度(1)

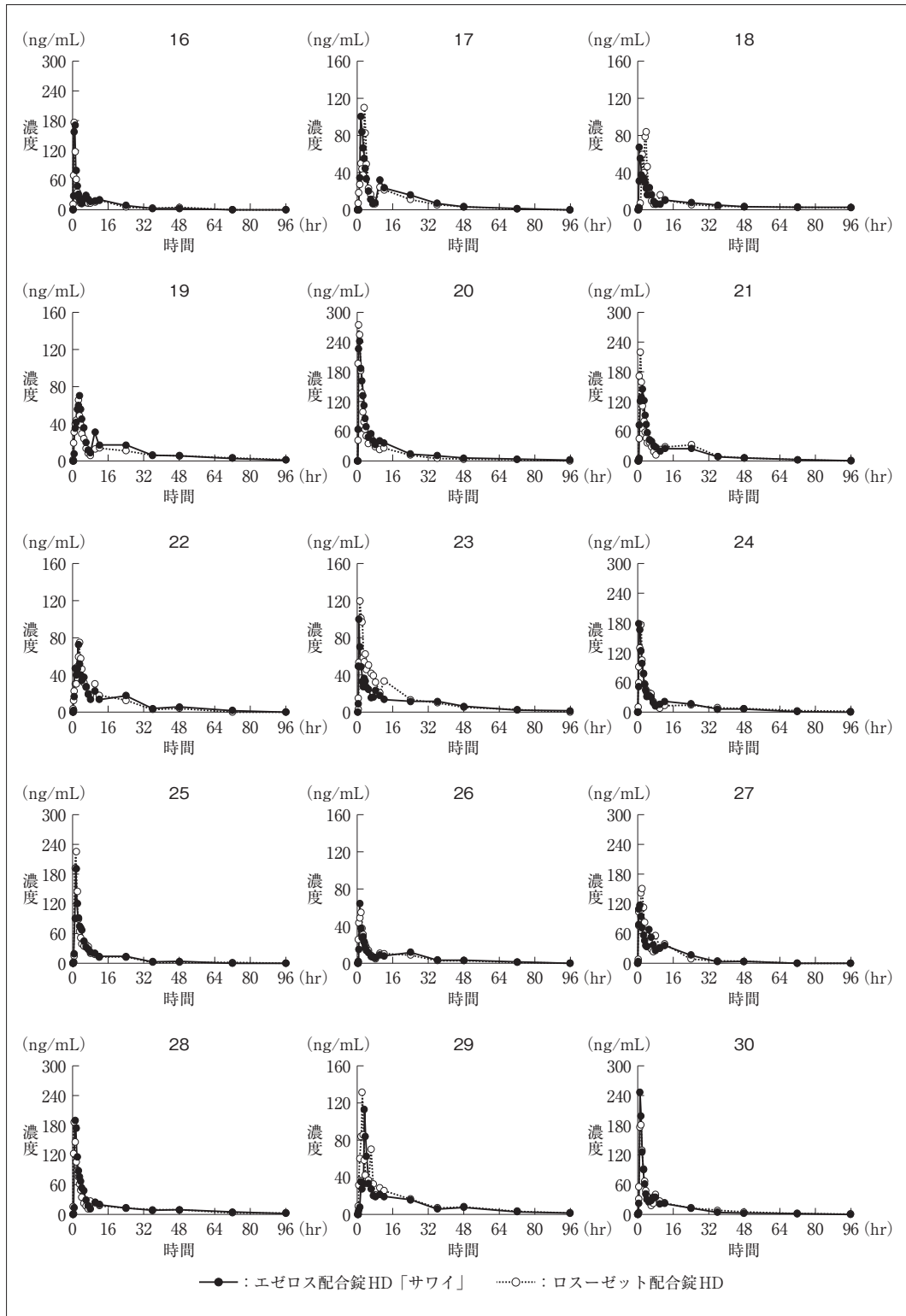


図6 各被験者の血漿中エゼチミブ抱合体濃度(2)

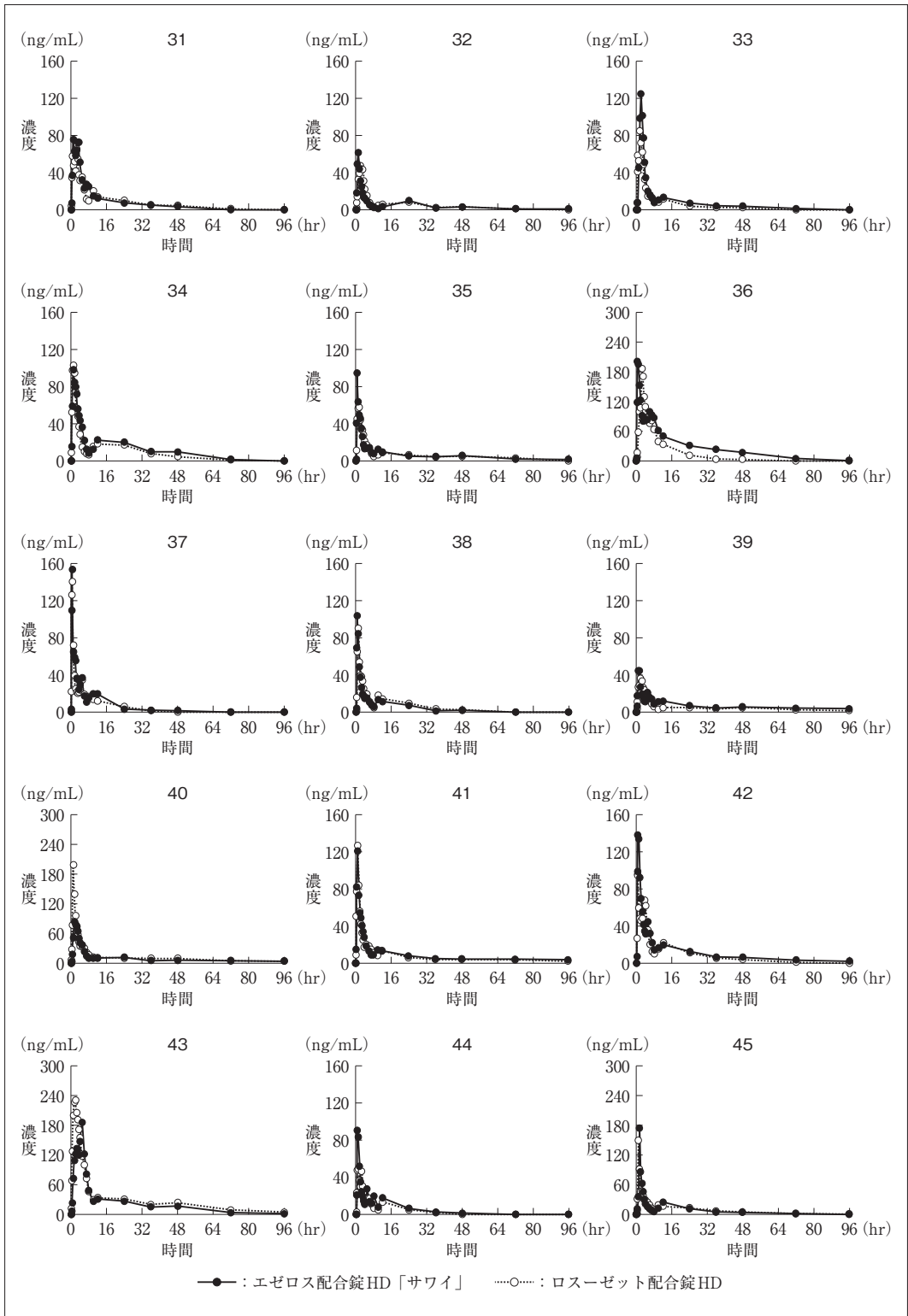


図6 各被験者の血漿中エゼチミブ抱合体濃度(3)

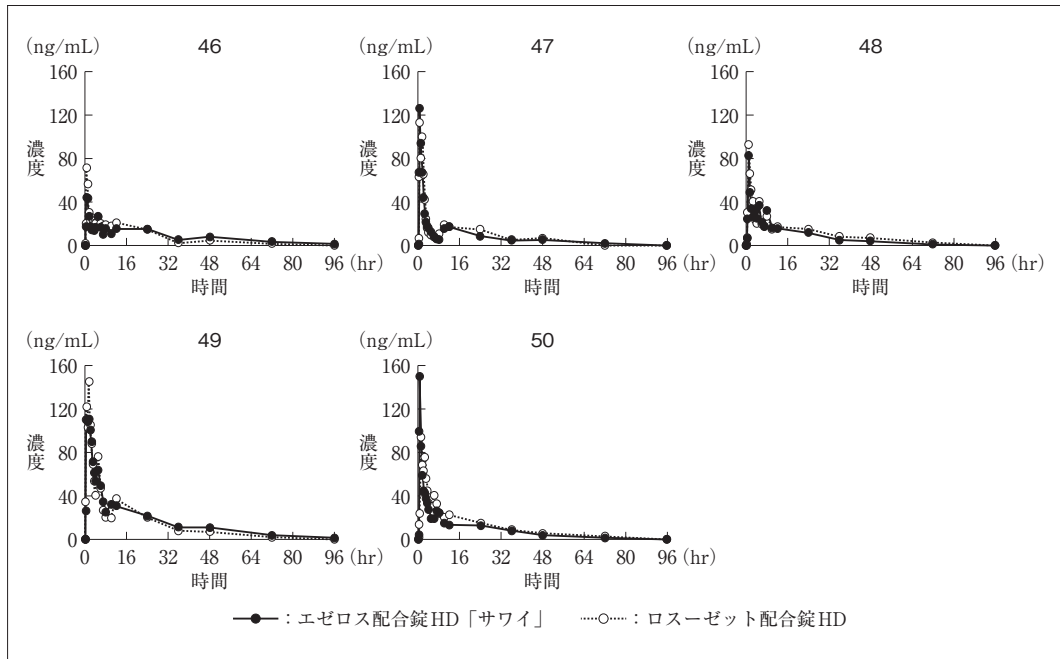


図6 各被験者の血漿中エゼチミブ抱合体濃度(4)

の有害事象が発現した。その内訳はC-反応性蛋白増加（1例1件）であった。当該事象は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断されたが、非重篤かつ軽度であり、無処置で回復が確認された。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）。

Ⅲ 考 察

ジェネリック医薬品のエゼロス配合錠HD「サワイ」について、先発医薬品であるロソゼット配合錠HD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。なお、ロソゼット配合錠HDの用法は食後投与であるが、生物学的同等性試験の目的は製剤間のバイオアベイラビリティの違いを検出することであり、本剤が溶解性改善製剤には該当しないこと、また絶食投与に伴う重大な副作用発現の懸念が大きくないことから、「後発医薬

品の生物学的同等性試験ガイドライン⁸⁾の規定に従い、絶食投与試験を実施した。

主要評価項目として血漿中エゼチミブ濃度およびロスバスタチン濃度より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、エゼチミブおよびロスバスタチンにおける両製剤の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。

また、副次評価項目であるエゼチミブ抱合体のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた。その結果、いずれも判定基準である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を行った結果、エゼチミブ、ロスバスタチン、エゼチミブ抱合体のいずれのパラメータにおいても製剤間に有意差は認められなかった。

以上のことから、エゼロス配合錠HD「サワイ」とロソゼット配合錠HDは、生物学的

表6 薬物動態パラメータ

エゼチミブ (n=50, 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 _∞ (%)
エゼロス配合錠HD 「サワイ」	113.399 ±40.642	130.468 ±62.163	5.799 ±2.257	4.52 ±4.37	0.038 ±0.019	25.91 ±20.49	25.88 ±6.52	90.9 ±12.5
ロソーゼット配合錠 HD	110.470 ±40.039	124.172 ±53.610	5.719 ±2.476	4.84 ±4.37	0.038 ±0.018	24.21 ±16.13	25.56 ±6.43	91.7 ±11.1
分散分析結果*	—	p=0.3441	—	p=0.6652	p=0.5073	—	p=0.6430	—

* : p<0.05で有意差あり

ロスバスタチン (n=50, 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 _∞ (%)
エゼロス配合錠HD 「サワイ」	66.620 ±30.731	71.296 ±32.804	7.647 ±3.502	4.18 ±0.98	0.118 ±0.015	5.96 ±0.81	7.26 ±0.68	93.3 ±2.4
ロソーゼット配合錠 HD	65.467 ±29.467	70.101 ±31.542	7.383 ±3.037	4.12 ±1.02	0.118 ±0.015	5.97 ±0.97	7.27 ±0.68	93.4 ±2.6
分散分析結果*	—	p=0.7437	—	p=0.7243	p=0.9874	—	p=0.8629	—

* : p<0.05で有意差あり

エゼチミブ抱合体 (n=50, 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 _∞ (%)
エゼロス配合錠HD 「サワイ」	943.34 ±412.93	1035.98 ±428.20	120.19 ±48.81	1.24 ±0.94	0.035 ±0.016	29.36 ±28.73	20.86 ±5.65	91.8 ±11.6
ロソーゼット配合錠 HD	929.33 ±414.55	1001.05 ±435.44	126.86 ±57.94	1.42 ±0.74	0.038 ±0.017	23.91 ±15.45	19.90 ±5.53	92.9 ±8.1
分散分析結果*	—	p=0.2945	—	p=0.2532	p=0.0508	—	p=0.0881	—

* : p<0.05で有意差あり

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、エゼロス配合錠HD「サワイ」とロソーゼット配合錠HDとの生物学的同等性が確認された。

なお、ロソーゼット配合錠LDのジェネリック医薬品として開発されたエゼロス®配合錠LD「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」¹²⁾で規定される溶出試験により、エゼロス配合錠HD「サワイ」との生物学的同等性が確認された。

利益相反

エゼロス配合錠HD「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。

表7 生物学的同等性解析結果

エゼチミブ

	AUC _t	C _{max}
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.97)～log(1.09)	log(0.94)～log(1.11)
対数値の平均値の差	log(1.03)	log(1.02)

ロスバスタチン

	AUC _t	C _{max}
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.96)～log(1.06)	log(0.95)～log(1.09)
対数値の平均値の差	log(1.01)	log(1.01)

エゼチミブ抱合体

	AUC _t	C _{max}
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.97)～log(1.07)	log(0.91)～log(1.04)
対数値の平均値の差	log(1.02)	log(0.97)

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
27	C-反応性蛋白増加	軽度	ロスゼット配合錠HD	回復	関連あり

参 考 文 献

- 1) Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 Protein Is Critical for Intestinal Cholesterol Absorption. *Science*. 2004 ; **303**(5661) : 1201-4.
- 2) Davis HR Jr, Zhu LJ, Hoos LM, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem*. 2004 ; **279**(32) : 33586-92.
- 3) Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 ;

102(23) : 8132-7.

- 4) McTaggart F, Buckett L, Davidson R, et al. Preclinical and clinical pharmacology of Rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol*. 2001 ; **87**(5A) : 28B-32B.
- 5) Hafner M, Juvan P, Rezen T, et al. The human primary hepatocyte transcriptome reveals novel insights into atorvastatin and rosuvastatin action. *Pharmacogenet Genomics*. 2011 ; **21**(11) : 741-50.
- 6) Liang K, Kim CH, Vaziri ND. HMG-CoA reductase inhibition reverses LCAT and LDL receptor deficiencies and improves HDL in rats with chronic renal failure. *Am J Physiol*

- Renal Physiol.* 2005 ; **288**(3) : F539-44.
- 7) オルガノン株式会社. ロソーゼット[®]配合錠LD, ロソーゼット[®]配合錠HD 医薬品インタビューフォーム, 2024年6月改訂 (第9版).
 - 8) 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)]
 - 9) シェリング・プラウ株式会社. ゼチーア錠 申請資料概要 (試験番号 : C97-136)
 - 10) シェリング・プラウ株式会社. ゼチーア錠 申請資料概要 (2.6.2.2.6.2)
 - 11) シェリング・プラウ株式会社. ゼチーア錠 申請資料概要 (2.7.2.1)
 - 12) 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 : 2024年9月30日)