

酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」

1) 生物学的同等性試験

目的

酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号以下、ガイドラインと記載)に準じて、2剤2期のクロスオーバー試験により、酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」1gとノベルジン錠50mg1錠(それぞれ亜鉛として50mg)を健康成人男性に絶食下单回経口投与し、血清中亜鉛濃度を測定する。測定した血清中亜鉛濃度から投与前日の同時点における血清中亜鉛濃度を差し引いた値(Δ 血清中亜鉛濃度)を算出する。

採血時点	0、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8 hr
休薬期間	3日間
測定方法	比色法
試験製剤	酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」(ロット番号:797G3S1907)
標準製剤	ノベルジン錠50mg(ロット番号:LQ01)

評価

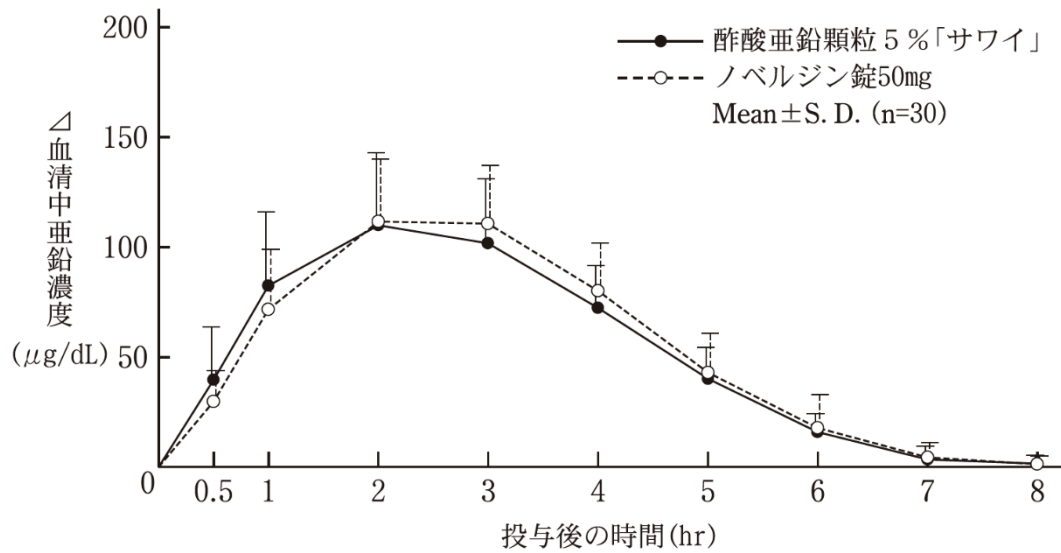
ガイドラインの判定基準に従い、両製剤の Δ AUC_tおよび Δ C_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

結果

各製剤投与時の薬物動態パラメータ

	製剤投与量 (亜鉛として)	Δ C _{max} (μ g/dL)	Δ T _{max} (hr)	Δ T _{1/2} (hr)	Δ AUC _{0-8hr} (μ g·hr/dL)
酢酸亜鉛顆粒 5%「サワイ」	1g (50mg)	118.6 \pm 29.0	2.3 \pm 0.7	0.8 \pm 0.3	425.4 \pm 99.1
ノベルジン錠 50mg	1錠 (50mg)	124.5 \pm 24.0	2.6 \pm 0.6	0.8 \pm 0.2	436.3 \pm 76.3

(Mean \pm S.D., n=30)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
$\Delta\text{AUC}_{0-8\text{hr}}$	$\log(0.96)$	$\log(0.91) \sim \log(1.02)$
$\Delta\text{C}_{\text{max}}$	$\log(0.94)$	$\log(0.90) \sim \log(0.99)$

血清中濃度ならびに ΔAUC_t 、 $\Delta\text{C}_{\text{max}}$ 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

結論

得られた薬物動態パラメータ(ΔAUC_t 、 $\Delta\text{C}_{\text{max}}$)の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であったことから、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。

2) 臨床試験(切り替え投与、非盲検試験)

目的

ノベルジン錠25mg又はノベルジン錠50mgで治療中のウィルソン病患者において、酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」に切り替えた時の有効性及び安全性を検討する。

方法

ノベルジン錠25mg又はノベルジン錠50mgで治療中のウィルソン病患者における非盲検の切り替え試験を実施する。

前 治 療	→	切り替え前	→	切り替え後
ノベルジン 錠25mg/錠50mg 24週以上		ノベルジン 錠25mg/錠50mg 4週間		酢酸亜鉛 顆粒5%「サワイ」 4週間

対象

肝型、神経型又は肝神経型と診断された6歳以上のウィルソン病患者のうち、ノベルジン錠25mg又はノベルジン錠50mg(銅キレート剤又は他の亜鉛製剤を併用しない)で24週間以上継続して治療を受け、有効性が認められ安全性に問題がなく、症例登録時直近2回の肝機能検査(ALT)が安定していると医師が判断した患者

なお13項目の除外基準を設け、1項目でも該当する患者は除外する。

用法及び用量

切り替え前のノベルジン錠25mg/錠50mgの用法及び用量と同一

被験薬

酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」(ロット番号:797G3S1907)

対照薬

ノベルジン錠25mg(ロット番号:MN01)

ノベルジン錠50mg(ロット番号:LQ01)

評価

<有効性(主要評価項目)>

ノベルジン錠25mg又はノベルジン錠50mgから酢酸亜鉛顆粒5%「サワイ」へ切り替え後の肝機能検査値(ALT)の推移について差異がないことを確認する。

<安全性>

- ・有害事象及び副作用(因果関係が否定できない有害事象)
- ・一般臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)
- ・体重、体温、血圧、脈拍

結果

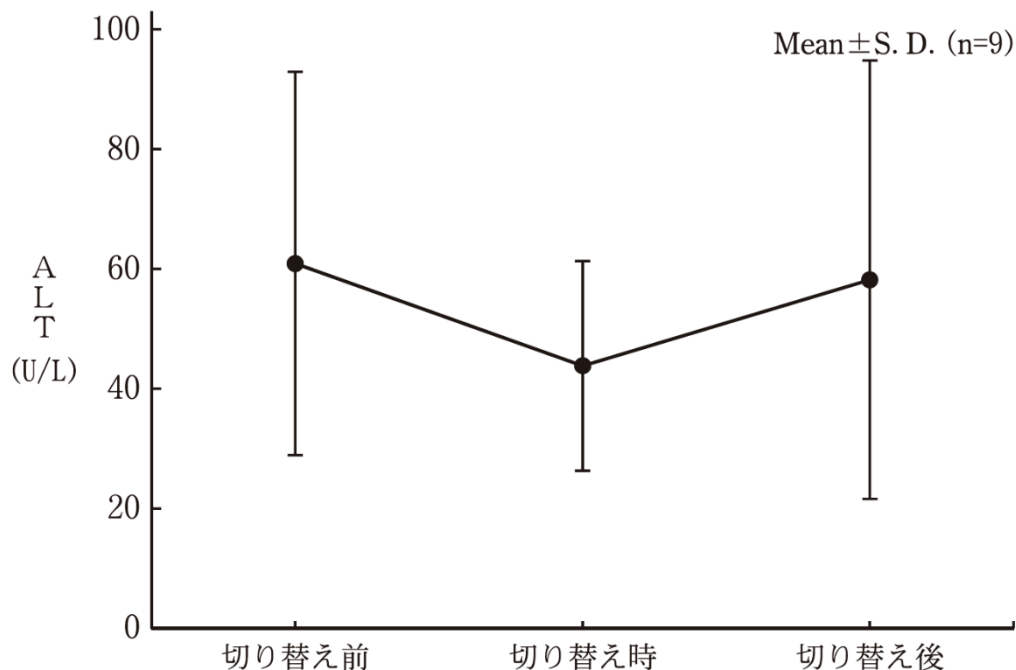
<有効性(主要評価項目)>

主要評価項目であるALTの平均値及び中央値ともに、切り替え前後の比較で特記すべき差異や変動は認められなかった。

肝機能検査値(ALT)の推移

項目	要約統計量	切り替え前	切り替え時	切り替え後
ALT (U/L)	平均値±標準偏差	60.9±32.0	43.8±17.5	58.2±36.6
	中央値 (最小値～最大値)	55.0 (17～105)	50.0 (13～63)	53.0 (12～119)
	95%信頼区間	36.32～85.45	30.29～57.27	30.09～86.35

(n=9)



<安全性>

有害事象の種類及び発現割合に関して、切り替え前後で特記すべき差異は認められなかった。

副作用は認めなかった。

また、臨床検査値(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)及びバイタルサイン(体重、体温、血圧、脈拍)の変動は、生理的変動、原疾患に起因する変動、合併症に起因する変動、あるいは亜鉛投与による変動でいずれも許容範囲内であり、有害事象には該当しないと判断された。

有害事象の発現割合

	切り替え前	切り替え後
解析対象例数	14例	12例
有害事象発現例数(発現割合)	2例(14.3%)	1例(8.3%)

有害事象の発現状況

器官別大分類名 基本語名	切り替え前 発現例数(%)	切り替え後 発現例数(%)
感染症および寄生虫症 外耳炎	1(7.1)	0(0.0)
胃腸障害 胃潰瘍 嘔吐	1(7.1) 0(0.0)	0(0.0) 1(8.3)

結論

被験薬は対照薬からの切り替えで特記すべき差異や変動は認めず、同程度の有効性を示したと考えられた。