

【生物学的同等性に関する資料】\_酢酸亜鉛錠 25mg・50mg「ケミファ」

1) 生物学的同等性試験

● 目的

酢酸亜鉛錠 25mg・50mg「ケミファ」と標準製剤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」、「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」に従い試験を実施した。

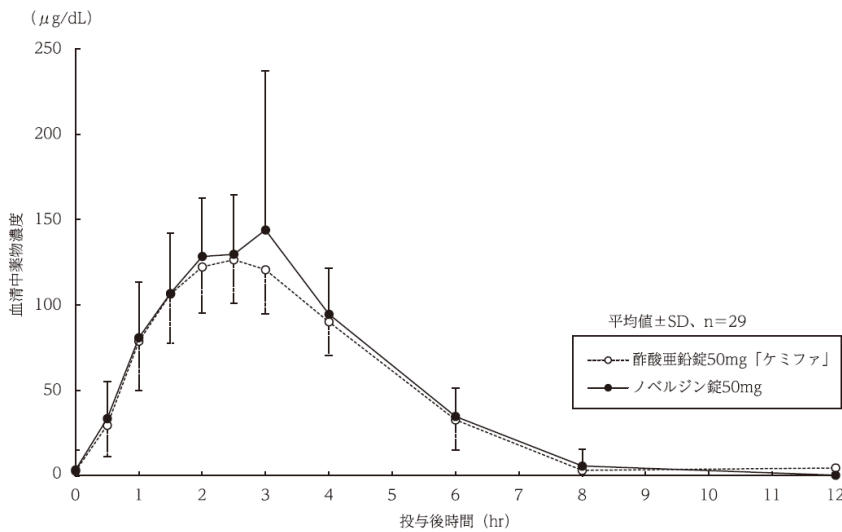
● 使用製剤

試験製剤：酢酸亜鉛錠 50mg「ケミファ」

標準製剤：ノベルジン錠 50mg

● 試験方法

酢酸亜鉛錠 50mg「ケミファ」とノベルジン錠 50mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（亜鉛として 50mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して血清中亜鉛濃度を測定した。治験薬投与後各時点の血清中亜鉛濃度から前日の治験薬無投与時の同時刻の血清中亜鉛濃度を差し引いた変化量を血清中薬物濃度とした。



● 結果

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-12</sub> (μg・hr/dL)	C <sub>max</sub> (μg/dL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
酢酸亜鉛錠 50mg 「ケミファ」	542.110 ± 113.9791	135.24 ± 26.406	2.2931 ± 0.41225	2.2383 ± 3.65054
ノベルジン錠 50mg	577.512 ± 154.0934	156.98 ± 90.614	2.3276 ± 0.50490	1.5547 ± 1.90545

(Mean ± SD, n=29)

血清中薬物濃度並びに AUC、C<sub>max</sub>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 (AUC、C<sub>max</sub>) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

なお、酢酸亜鉛錠 25mg 「ケミファ」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」(令和 2 年 3 月 19 日、薬生薬審発 0319 第 1 号) に基づき、酢酸亜鉛錠 50mg 「ケミファ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。

2) 臨床試験 (切り替え投与、非盲検試験)

● 目的

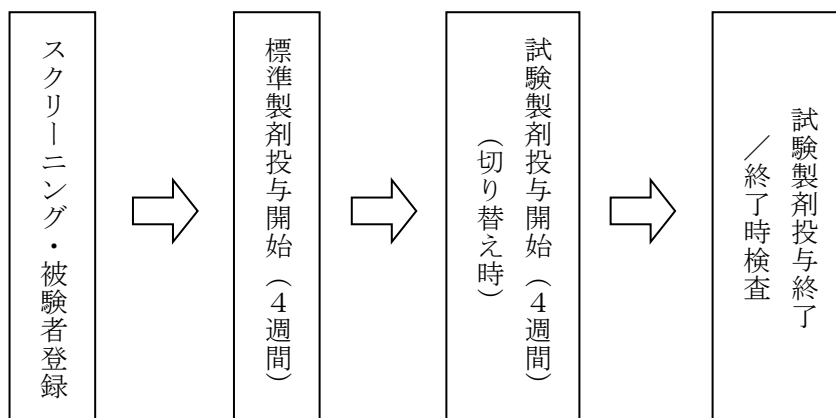
ウィルソン病患者を対象として、先発医薬品 (ノベルジン錠 25mg/50mg) から酢酸亜鉛錠 25mg・50mg 「ケミファ」への切り替え前後で有効性及び安全性に変化がないかを評価する。

● 治験方法

治験デザイン：非対照、非盲検試験

対象：ノベルジン錠 25mg 又は 50mg による単剤治療が 24 週以上行われている 6 歳以上 70 歳未満のウィルソン病患者 7 名 (有効性解析対象集団 7 名、安全性解析対象集団 7 名)

以下に示すフローチャートに従い、本治験を実施した。



● 治験薬、用法及び用量

試験製剤：酢酸亜鉛錠 25mg 「ケミファ」(富士化学工業株式会社)

酢酸亜鉛錠 50mg 「ケミファ」(富士化学工業株式会社)

標準製剤：ノベルジン錠 25mg (ノーベルファーマ株式会社)

ノベルジン錠 50mg (ノーベルファーマ株式会社)

試験製剤、標準製剤ともに、1 錠中、酢酸亜鉛水和物 83.92 mg (亜鉛として 25 mg) 又は 167.84 mg (亜鉛として 50 mg) を含有。

治験薬の用法及び用量：標準製剤・試験製剤ともに治療時と同一の用法及び用量

投与期間：標準製剤 28 日間 (最大 35 日間まで) 及び試験製剤 28 日間 (最大 35 日間まで)、計 56 日間 (最大 70 日間まで)

● 評価項目

1) 主要評価項目

ノベルジン錠 25mg 又は 50mg から酢酸亜鉛錠 25mg 「ケミファ」又は 50mg 「ケミファ」への切り替え 4 週前 (試験開始時)、切り替え時及び切り替え 4 週後の肝機能検査値 (ALT) を比較した。

2) 副次的評価項目

- 臨床症状 (肝症状、神経症候、眼症状)
- 肝機能検査値 (AST、ALP、 $\gamma$ -GTP)
- 血清中銅濃度
- 血清中セルロプラスミン濃度
- 血清中非セルロプラスミン結合銅 (遊離銅) 濃度 (計算値\*1)
- スポット尿中銅排泄量 (計算値\*2)

3) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用
- 臨床検査

4) その他の評価項目 (服薬コンプライアンス指標)

- スポット尿中亜鉛排泄量 (計算値\*3)
- 血清中亜鉛濃度

\*1: 血清中非セルロプラスミン結合銅 (遊離銅) 濃度

$$= \text{血清中銅濃度}(\mu\text{g/dL}) - \{3.15 \times \text{血清中セルロプラスミン濃度}(\text{mg/dL})\}$$

\*2: スポット尿中銅排泄量 = 尿中銅濃度( $\mu\text{g/dL}$ ) / 尿中クレアチニン濃度(mg/dL)

\*3: スポット尿中亜鉛排泄量 = 尿中亜鉛濃度( $\mu\text{g/dL}$ ) / 尿中クレアチニン濃度(mg/dL)

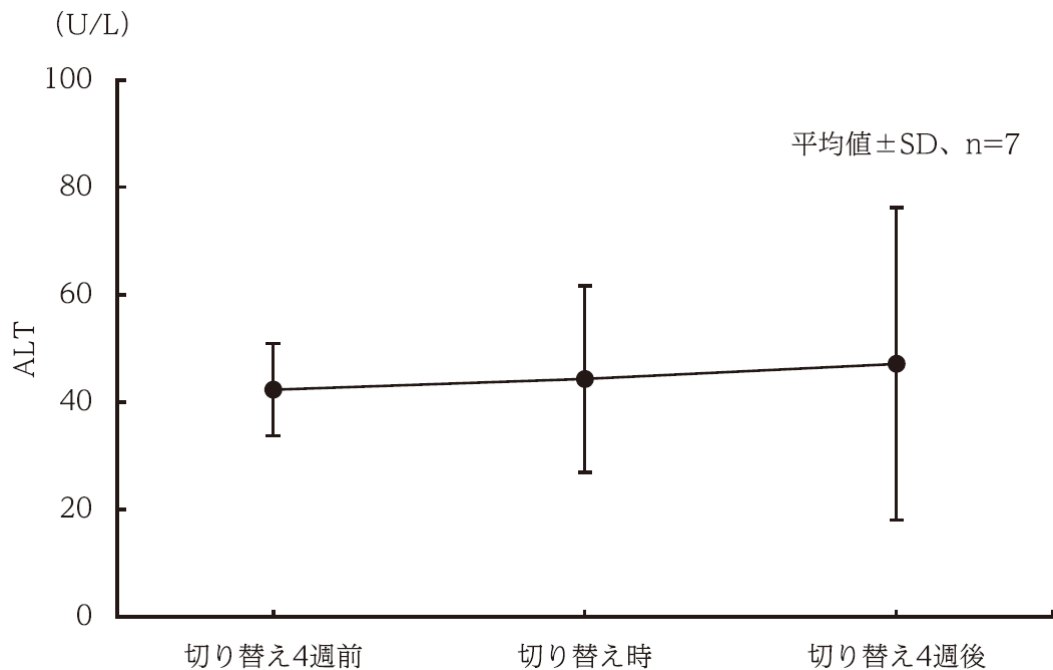
● 結果

有効性:

主要評価項目である先発医薬品 (標準製剤) から開発品 (試験製剤) への切り替え 4 週前、切り替え時及び切り替え 4 週後の ALT の平均値は、切り替え前後でほぼ一定に保たれており、病状の改善もしくは、悪化は見られなかった。

肝機能検査 (ALT)	時期	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
	切り替え 4 週前	42.3	8.6	32	41.0	56
	切り替え時	44.3	17.4	31	41.0	82
	切り替え 4 週後	47.1	29.1	26	38.0	110

(n=7)



副次評価項目である臨床症状（肝症状、神経症候、眼症状）において、肝症状及び神経症候は、いずれの被験者においても認められなかった。眼症状では、1例にスクリーニング時からカイザーフライシャー角膜輪が認められたが、本治験期間中に症状の改善及び悪化はなかった。その他の副次的評価項目について、切り替え前後の測定値で有意な変動は認められなかった。

#### 安全性：

副作用は、切り替え4週前で悪心が7例中2例(28.6%)、切り替え時で嘔吐が7例中2例(28.6%)、切り替え4週後で7例中1例(14.3%)にALT増加、AST増加、血中鉄減少及び血清フェリチン増加が発現した。なお、切り替え4週前で発症した悪心が2例は、通常診療時から症状があり、本試験期間中に症状の悪化等はみられず、処置は行われなかった。そのほかの副作用については、いずれも未処置にて回復となった。

#### その他：

服薬状況はいずれの被験者も75%以上の服薬率であった。また、服薬コンプライアンスの指標としてのスポット尿中亜鉛排泄量及び血清中亜鉛濃度においても、切り替え前後の測定値で有意な変動は認められなかった。

#### ● 結論

ノベルジン錠 25mg 又は 50mg で治療中のウィルソン病患者を対象に、切り替え前と同一の用法・用量に従って酢酸亜鉛錠 25mg 「ケミファ」又は 50mg 「ケミファ」へ切り替えた際の有効性に変化がないことが検証された。また、切り替えた際の安全性について、臨床上問題はないと考えられた。