

アトルバスタチンのジェネリック薬 (GE) について

ある病院のジェネリック薬選定作業を手伝っていた際のお話です。アトルバスタチン(先発薬：リピトール錠®)は、製造方法によって異なる結晶型が得られるとされており I ~IV型の結晶が先発薬製造メーカーにおいて 2016 年 7 月まで結晶型特許が有効とされ、リピトール錠では I 型が使用されています。

従って、本成分のジェネリック薬を製造する場合は、先発メーカーの特許を回避して異なる結晶型を生成して製剤化しています(ただし 1 社は現在製造特許がらみで何やらややこしい状態と聞いています)。

ご存知のように、先発医薬品との同等性評価では、生物学的同等性試験としてクロスオーバー法を利用した血中濃度比較試験で得られた薬物動態の値 AUC と Cmax の対数変換値の差の 90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であることが求められており、さらに補強データとして液性の異なる溶媒を利用した溶出比較試験も実施されます。

1) 血中濃度比較試験から

さて、最近の風潮としてジェネリック薬も共同開発が実施されており、各ジェネリック薬の添付文書に記載されている生物学的同等試験における血中濃度比較試験の結果で、例数が同じ、薬物動態を現わす数値も同じ (1.39 を 1.4 とするなど小数点以下の取扱いは異なる例はある) ものは共同開発品とみなせませす。現在販売されているアトルバスタチン GE の 11 銘柄について調査すると、下記のように 5 群に分けられました(群分けは調査順であり特段の意味はありません)。つまり I 群と V 群のジェネリック薬が共同開発品である事実が分かります。

群	規格 (被試験者数)	製薬会社 (商品名の社名記号)
I	5mg 錠 (24 例)	日医工 (日医工)、ニプロファーマ (NP)、全星 (ZE)、共和 (アメル)、ニプロジェネファ (モチダ)、第一三共エスファ (DSEP)
	10mg 錠 (64 例)	
II	5mg 錠 (24 例)	沢井 (サワイ)
	10mg 錠 (24 例)	
III	10mg 錠 (GE106 例、BR107 例)	サンド (サンド)
IV	10mg 錠 (30 例)	東和 (トーワ)
V	10mg 錠 (20 例)	エルメッドエーザイ (EE)、小林化工 (KN)

※10mg 規格のみの試験(III~V 群)の 5mg 錠については、「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 (平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、アトルバスタチン錠 10mg 「〇〇」を標準製剤とした時の溶出挙動が等しければ生物学的に同等とみなされたものになります。

この表をざっと見て気になる所は、血中濃度試験の被試験者数ではないでしょうか? 通常の試験例では 20 名が基準となりますが、I 群の 10mg 錠の 64 例と III 群の 100 例を超える例数が異様に突出した数になっているのが気になります。

これは適切な試験方法を決める段階で実施する予備試験の段階で、先発薬との同等性が検証できなかった場合に、例数を増やすことが認められているためです。先発薬とジェネリック薬が同等なのに誤っ

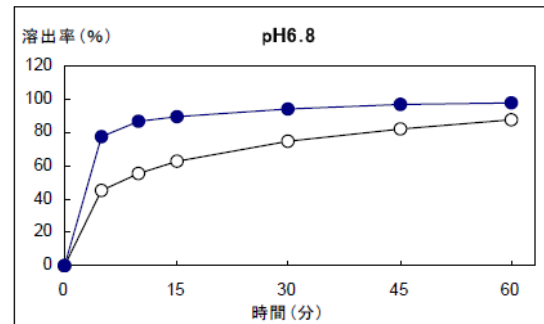
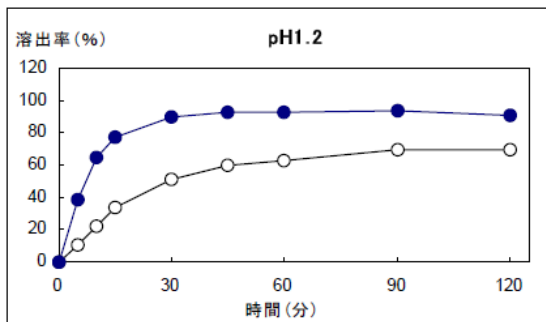
て同等性が無いと判断してしまう過誤を防ぐには、(標準偏差 / \sqrt{n}) が小さくなる条件を選択すれば良

回覧

いそうで、被試験者数 n を大きくすると過誤が起こりにくくなります。さらに誤った判断をしない確率を 80% (検出力 = 0.8) に設定した時に、ある計算をすると最低必要な n の値が求まってくるようです。時には 100 例を超えることもあるようです。そうやって算出された被試験者数 n を基に本試験を行った結果が実際には掲載されているわけです。

予試験での例数が少ないため、たまたま同等性を検証できなかった事例はある程度の確率で起こりうるようです。本試験として例数を増やして試験をしているケースは他のジェネリック薬でもありますので、この被試験者数の大小の差がジェネリック薬間での同等性の優劣比較に影響することはないというのが統計学上の結論のようです。それにしてもⅢ群の 100 例を超える数値には驚いてしまいます。

● 血中濃度比較と言えば、先発メーカーさんが異なる結晶型では吸収率が落ちるという 10 年ほど前の自社データを公開しているようですが、恐らく先発メーカーさんが合成した別の結晶型による結果で今回のジェネリック薬のそれとは別物と考えて良いのだと思います。



2) 溶出試験の非類似性

アトルバスタチン GE でもう一つ指摘しておきたい点は溶出試験の差です。パドル試験法というやり方で、回転数を 50 回転/分にした時、溶媒が pH1.2、pH6.8 と水の時では類似性が認められず、pH3.0 のみ類似性を認めたというものです (上図の○: 標準薬、●: ジェネリック薬)。これらは先発薬に含まれる安定化剤沈降炭酸カルシウムが中性領域(pH6.8)では沈殿して溶出試験に影響を及ぼすことや、そもそも結晶型が異なることが pH1.2 などでは影響を与えているとされています。これらガラス器具内の実験での相違はありますが、実際に人体に投与した際には血中濃度での相違は認められないわけですから、生物学的同等性の評価に影響は与えないと結論付けます。ちなみに沈降炭酸カルシウムは安定化剤として製剤特許があり 2013 年 12 月 20 日まで有効となっています (参考のために右に添加物の比較表を掲載しました)。

3) 共同研究で実施した製剤間の同等性評価

共同開発される以上、どこかのメーカーが中心になって実施しますが、各会社で販売するとなると錠剤の刻印や形状が異なってきます。細かいことですが、この違いが同等性に影響を与えないかどうかを担保する必要があります。

アトルバスタチンカルシウム錠は日本薬局方掲載品ですので、局方に溶出試験法が掲載されています。局方のやり方で溶出試験をして規格基準を満たせば、同一結晶型、同一添加物を使用している限り、どのような成形をしても製剤間での同等性を確保できると結論付けます。

添加物名	先発	I 群	II 群	III 群	IV 群	V 群
乳糖(水和物)	○				○	
(結晶)セルロース	○	○	○	○	○	○
沈降炭酸Ca	○					
クロスカルメロスNa	○	○		○	○	
ホリソルベート80	○				○	
ヒドロキシプロピルセルロース	○	○	○		○	○
ステアリン酸Mg	○	○	○		○	○
ヒプロメロス	○	○	○	○	○	○
マクロール	○	○			○	
マクロール6000			○			
マクロール400				○		○
酸化チタン	○	○	○	○	○	○
タルク	○	○	○		○	
(三二酸化鉄)	○	○	○	○	○	○
カルメロスCa			○			
カルナバロウ			○			
乾燥炭酸Na				○		
酸化Mg			○			
軽質無水ケイ酸				○		
フマル酸ステアリンNa				○		
ホリソルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体			○			
ホリソルアルコール						○
Dマンニトール						○
メグルミン						○
その他1成分		○				
その他2成分					○	

※三二酸化鉄は5mg錠に共通に含まれる

【参考資料】日医工並びにニプロファーマへの質問回答書、生物学的同等性試験ガイドライン、日本薬局方