

生物学的同等性予試験を不要とするための個体内変動の要因調査と  
複合的要因による個体内変動の定量化に関する研究

和田 繁則

目次	
緒言 .....	2
第1章 個体内変動の要因調査と複合的要因による個体内変動の定量化.....	4
1-1. 主な個体内変動要因の抽出 .....	10
1-2. 重回帰分析による個体内変動の定量化 .....	11
1-2-1. $C_{max}$ の個体内変動の予測式 .....	11
1-2-2. モデル解析を用いた $C_{max}$ 付近の設定採血時点の検討.....	17
1-2-2-1. モデル構造 .....	18
1-2-2-2. 薬物動態パラメータと連立微分方程式.....	19
1-2-2-3. モデルフィッティング .....	20
1-2-2-4. 血漿中シミュレーションプロファイルと採血時点数.....	28
1-2-3. AUC の個体内変動の予測式 .....	36
1-2-3-1. 腎排泄型薬物 .....	39
1-2-3-2. 腎排泄型薬物以外 .....	42
1-3. 主な個体内変動要因以外のその他の要因の探索 .....	47
1-3-1. 特異的な個体内変動要因による重回帰式への影響.....	47
1-3-2. Ezetimibe 製剤の生物学的同等性試験結果を用いた個体内変動要因等の探索 ..	53
1-3-2-1. 生物学的同等性試験計画.....	54
1-3-2-2. 生物学的同等性評価結果.....	55
1-3-2-3. 個体内変動要因としての腸肝循環による再吸収の影響性.....	58
1-3-2-4. $C_{max}$ 付近の採血時点による生物学的同等性評価への影響性 .....	60
1-4. 個体内変動予測式を用いた被験者例数設計について .....	62
第2章 本研究結果で得られた方法論の有用性に関する前向き検証.....	63
2-1. 試験計画の立案 .....	63
2-1-1. 採血時点の設定.....	63
2-1-2. 被験者例数設計 .....	65
2-2. 試験結果の評価 .....	67
2-2-1. モデル解析を用いた採血時点設定方法の評価.....	68
2-2-2. $CV_{intra}$ 予測式を用いた必要例数算出方法の評価.....	68
まとめ及び将来の展望 .....	70
謝辞 .....	73
引用文献 .....	74

## 緒言

生物学的同等性（以下、BE）試験は、製剤間のバイオアベイラビリティを比較するための試験である。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下、BE ガイドライン）において、その目的は先発医薬品に対する後発医薬品の治療学的な同等性を保証することにあるとされており<sup>1)</sup>、BE 試験は後発医薬品開発の成功を判断するための試験となる。

BE 試験の大まかな試験デザインは、BE ガイドラインによって示されている。但し、BE ガイドラインには、「本試験に先立ち、予試験を行うなどして、必要例数及び体液採取間隔を含む適切な試験方法を定め、その設定根拠を明らかにする。」<sup>1)</sup>と定められており、BE 試験の具体的な試験方法（必要例数及び体液採取間隔等）は、予試験を実施して計画されることが通例である。例えば、必要例数は、予試験結果の個体内変動及び製剤間差によって、統計学的に算出される。体液採取間隔、つまり採血時点は、予試験における個別の被験者の血漿中薬物濃度推移に対して BE ガイドラインに規定された採血時点（投与直前に 1 点、最大血漿中濃度（以下、 $C_{max}$ ）に達するまでに 1 点、 $C_{max}$  付近に 2 点、消失過程に 3 点の計 7 点以上、体液の採取は、原則として最終採血時間  $t$  までの血漿中薬物濃度—時間曲線下面積（以下、 $AUC_t$ ）が無限大時間までの血漿中薬物濃度—時間曲線下面積（以下、 $AUC_{\infty}$ ）の 80% 以上になる時点まで行う）の充足性を評価し設定される。このように、予試験の実施は、同等・非同等を評価する検証的試験として実施する本試験計画の設定根拠となる。

一方で、公表文献の個体内変動及び薬物動態パラメータ等を根拠として具体的な試験方法（必要例数及び体液採取間隔等）が立案できれば、予試験を行うことなく計画・実施した BE 試験で後発医薬品と先発医薬品の BE を評価することが許容されている。しかしながら、公表されている個体内変動のほとんどは、試験計画、処方及び剤形が実際の試験のそれらと異なる場合の値である。したがって、それらは十分な根拠になり難しく、予試験の実施が必要になる場合が多い。

これまでの研究において、個体内変動は、初回通過効果、溶解性、消化管内安定性、低吸収性及び食事等の要因により大きくなることが報告<sup>2)</sup>されているものの、それら個々の複合的要因が個体内変動に対してどのように定量的に関連するか、また試験計画の差異が個体内変動にどのように影響するかは不明確である。

また、実際に予試験を実施して確認した個体内変動は、本試験計画の設定根拠として重要な位置づけとなるが、予試験の実施は、後発医薬品開発のスピードやコストに大きく影響する。

そこで、本研究では、予試験を実施することなく個体内変動を予測するために、個体内変動の複合的要因に対して重回帰分析することによって個体内変動を定量化した。また、薬物特異的な個体内変動の要因についても探索した。本研究にあたっては、日本ジェネリック株式会社で 2008 年から 2017 年に実施した BE 試験結果（77 試験 [34 成分]）及びそ

の有効成分ごとの基本情報（溶解度，薬物動態等）を纏めたデータベース（以下，データベース）を作成し，種々の検討に用いた。

第1章では，複合的な個体内変動要因を明らかにし，各要因の相対的な重要性を加味して個体内変動の主な要因を調査・考察して抽出した（第1節）。そして，個体内変動の主な要因に対して重回帰分析を行うことで  $C_{\max}$  及び AUC の個体内変動を定量化した（第2節）。また，主な要因としなかった他の個体内変動要因についても考察した（第3節）。第2章では，第1章で得られた個体内変動の予測式を新たな試験計画に適用し（第1節），その結果を評価することで研究結果の有用性を検証した（第2節）。

## 第1章 個体内変動の要因調査と複合的要因による個体内変動の定量化

試験製剤と標準製剤の BE 判定パラメータ (AUC 及び  $C_{max}$ ) の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ <sup>1)</sup> であるときに、両剤の BE は判定できる。BE 判定のための 90% 信頼区間は、両剤の製剤間差 ( $\bar{Y}_T - \bar{Y}_R$ )、個体内変動及び被験者例数によって算出される (図 1-1 及び式 1-1<sup>3,4)</sup>。

薬物動態パラメータは一般に対数正規分布に従い<sup>5-7)</sup>対数正規モデルを仮定するため<sup>8-10)</sup>、製剤間差 ( $\bar{Y}_T - \bar{Y}_R$ ) は両剤の薬物動態パラメータの対数値の平均値の差として求める。製剤間差 ( $\bar{Y}_T - \bar{Y}_R$ ) については、対数正規分布する薬物動態パラメータのデータで評価することが重要である。

個体内変動は、クロスオーバー試験における薬物動態パラメータの対数値の全体の変動である総変動 (以下、 $CV_{total}$ ) から各要因 (時期、製剤、群又は持ち込み効果、被験者間) の変動を除去した残差変動を意味する<sup>4)</sup>。つまり、母集団の個体内変動を適切に取得するために、各要因内の薬物動態パラメータも対数正規分布しているべきである。個体内変動は、一般的に変動係数 (CV : Coefficient of Variation) として表されるため、本研究においても  $CV_{intra}$  として表記する (式 1-2 又は式 1-3)<sup>4)</sup>。

$CV_{intra}$  は、BE 判定を行うための被験者例数 (以下、必要例数) を計算するために用いられるだけでなく、BE 評価のための 90% 信頼区間幅も決定づけることから、BE の評価精度に直結する。 $CV_{intra}$  が 25% 以上の薬剤では、必要例数が大幅に増加するため、BE 試験を実施することがしばしば不可能になる。そこで、わが国では次の 3 つの条件が満たされれば BE を判定できることになっている。1) BE 試験の被験者例数が 20 例以上である。2) 試験製剤と標準製剤の BE 判定パラメータの対数値の平均値の差が  $\log(0.90)$  から  $\log(1.11)$  の範囲内である。3) 試験製剤と標準製剤が類似した溶出挙動である<sup>1)</sup>。なお、海外においては、標準製剤の  $CV_{intra}$  が 30% 以上 (FDA) 又は 30% を超える (WHO 及び EMA) 薬物の場合、その  $CV_{intra}$  によって BE 判定基準を調整する scaled average BE アプローチが推奨されている<sup>11-15)</sup>。

本研究では、まず 2008 年から 2017 年に日本ジェネリック株式会社で実施した BE 試験結果 (77 試験 [34 成分]) 及びその有効成分の性質を纏めたデータベースを作成した (表 1-1)。バイオアベイラビリティ (BA) は、有効成分ごとに報告されている絶対的バイオアベイラビリティ (%) を用いた。溶解性の評価指標 ( $D_0$ ) は、各薬物の 1 回最大投与量 ( $M_0$ ) を服薬時の飲水量を加味した消化管内水分量 ( $V_0=250\text{mL}$ ) 及び最小溶解度 ( $C_s$ ) で除した値とした (式 1-4<sup>16)</sup>)。各有効成分の  $C_s$  は、日本ジェネリック株式会社で確認した結果である。AUC 又は  $C_{max}$  の変動性 ( $CV_{parm}$ ) は、各 BE 試験結果における標準製剤の AUC 又は  $C_{max}$  の算術平均値 (Mean) 及び算術標準偏差 (SD) から算出した算術変動係数とした (式 1-5)。消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は、 $\ln 2$  を各試験結果の標準製剤の消失速度定数の平均値 ( $k_{el}$ ) で除した値とした (式 1-6)。

重回帰分析で  $CV_{intra}$  を定量化するためには、 $CV_{total}$  から正確に各要因 (時期、製剤、群又

は持ち込み効果)の変動を除去した  $CV_{intra}$  を使用する必要があった。そこで、 $CV_{intra}$  における製剤差の影響を低減するために、BE ガイドラインで示されている両剤の BE 判定パラメータ (AUC 及び  $C_{max}$ ) の対数値の平均値の差が  $\log(0.90) \sim \log(1.11)$  の範囲内りだった 57 試験 [32 成分] を本研究の調査対象とした。

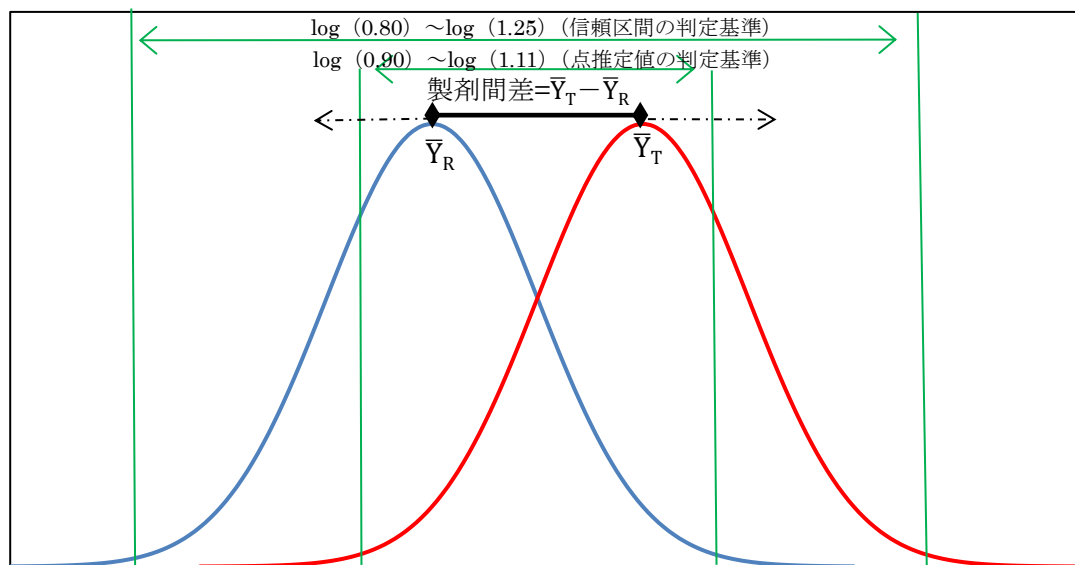


図 1-1. BE 評価の概念図

$$90\% \text{信頼区間} = \text{製剤間差} (\log \bar{\mu}_T - \log \bar{\mu}_R) \pm t_{N-2}(0.05) \sqrt{\frac{2\hat{\sigma}_e^2}{N}} \quad (\text{式 1-1})$$

常用対数変換値における  $\hat{\sigma}_e$  は、下式により  $CV_{intra}(\%)$  に換算できる。

$$CV_{intra}(\%) = 100 \sqrt{10^{\ln(10)\hat{\sigma}_e^2} - 1} \quad (\text{式 1-2})$$

自然対数変換値における  $\hat{\sigma}_e$  は、下式により  $CV_{intra}(\%)$  に換算できる。

$$CV_{intra}(\%) = 100 \sqrt{e^{\hat{\sigma}_e^2} - 1} \quad (\text{式 1-3})$$

$\log\bar{\mu}_T$  : 試験製剤の薬物動態パラメータの対数値の算術平均値  
 $\log\bar{\mu}_R$  : 標準製剤の薬物動態パラメータの対数値の算術平均値  
 $t_{N-2}(0.05)$  : 自由度  $N-2$  の t 分布の上側 5% 点  
 $\hat{\sigma}_e$  : 個体内変動  
 $N$  : 例数

$$\text{Dose Number } (D_0) = \frac{M_0}{V_0 \times C_s} \quad (\text{式 1-4})$$

$$CV_{\text{parm}}(\%) = \frac{100 \times SD}{\text{Mean}} \quad (\text{式 1-5})$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}} \quad (\text{式 1-6})$$

**Mean** : 標準製剤投与における  $C_{\max}$  又は AUC の算術平均値  
**SD** : 標準製剤投与における  $C_{\max}$  又は AUC の算術標準偏差  
 **$V_0$**  : 服薬時の飲水量を加味した消化管内水分量 (250mL)  
 **$M_0$**  : 1 回最大投与量  
 **$C_s$**  : 溶解度 ( $37 \pm 1^\circ\text{C}$  において pH1~6.8 の範囲の最も低い溶解度)  
 **$t_{1/2}$**  : 消失半減期 (hr)  
 **$k_{el}$**  : 標準製剤を投与した各被験者の消失速度定数の算術平均値 (/hr)

表 1-1. 生物学的同等性試験データベース (77 試験 [34 成分])

Compound	BA (%)	M <sub>0</sub> (mg)	C <sub>s</sub> (mg/mL)	D <sub>0</sub>	Dosage form <sup>a)</sup>	Strength (mg)	Study	BE <sup>b)</sup>	C <sub>max</sub>			AUC			t <sub>1/2</sub> (hr)	Excretion type
									Difference between two formulations	CV <sub>parm</sub> (%)	CV <sub>intra</sub> (%)	Difference between two formulations	CV <sub>parm</sub> (%)	CV <sub>intra</sub> (%)		
Acetaminophen	90 <sup>17)</sup>	650	19.34	0.134	FCT	325	Pilot	✓	log (0.9609)	42.13	45.02	log (1.0148)	23.72	6.08	4.73	Non-renal
							Main	✓	log (1.0544)	31.39	27.61	log (0.9896)	25.80	6.30	4.20	
							Second main	✓	log (0.9908)	39.30	35.91	log (0.9943)	21.88	5.37	4.16	
Bisoprolol fumarate	88 <sup>17)</sup>	5	2520	0.000008	UCT	5	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (0.9822)	15.49	6.38	log (0.9925)	11.33	6.93	8.68	Non-renal
Calcium folinate*	-	25	>1	0.1	UCT	25	Pilot	✓	log (1.0609)	53.09	34.28	log (1.0623)	38.28	44.92	1.19	Non-renal
							Main	✓	log (0.9391)	47.30	33.03	log (0.9804)	33.52	25.55	1.67	
Candesartan cilexetil	42.3 <sup>17)</sup>	12	<0.01	4.8	UCT	4	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (0.9032)	24.85	15.74	log (0.8612)	20.29	15.88	7.11	Non-renal
							Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (1.0014)	34.74	21.23	log (0.9855)	30.57	15.11	7.28	
							Pilot	✓	log (1.1171)	30.17	19.07	log (1.0680)	24.23	12.93	7.67	
							Main	✓	log (0.9175)	31.94	21.66	log (0.9220)	26.20	16.41	6.89	
							UCT	✓	log (1.0218)	36.47	18.53	log (1.0657)	31.13	10.21	7.77	
Cilostazol	-	100	0.00381	104.99 <sup>18)</sup>	UCT	100	Pilot	✓	log (1.2044)	23.79	20.28	log (1.0076)	29.84	23.08	9.32	Non-renal
							Main	✓	log (0.9624)	24.49	21.57	log (0.8786)	30.30	19.86	10.27	
							Second main	✓	log (1.0633)	26.45	22.53	log (0.9338)	32.24	21.41	9.82	
Clopidogrel sulfate	1 - 3 <sup>17)</sup>	300	0.02	60	FCT	25	Pilot	✓	log (1.0872)	108.47	23.15	log (1.0487)	104.87	30.47	2.27	Non-renal
							Main	✓	log (1.3385)	122.36	44.86	log (1.0476)	158.31	18.84	2.05	
							FCT	✓	log (1.0441)	189.29	19.47	log (0.9204)	109.16	19.38	3.21	
Entecavir hydrate	70 <sup>17)</sup>	1	3.1	0.001	FCT	0.5	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (0.9792)	22.47	19.15	log (1.0502)	17.45	12.79	9.97	Non-renal
Ezetimibe	-	10	0.0004	100	FCT	10	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (0.9779)	40.13	32.82	log (1.0502)	45.43	15.56	15.00	Non-renal
Ezetimibe glucuronic acid conjugate	-	10	-	-	FCT	10	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (0.9883)	51.87	18.32	log (1.0389)	47.16	12.98	15.30	Non-renal
Gefitinib	59 <sup>17)</sup>	250	0.0034	294.12	FCT	250	Main	✓	log (1.0444)	32.66	22.75	log (1.0513)	29.91	15.36	29.50	Non-renal
Hydrochlorothiazide	65 - 72 <sup>17)</sup>	12.5	0.84	0.060	FCT	12.5	Pilot	✓	log (1.0434)	23.33	21.18	log (0.9892)	22.17	12.17	7.45	Renal
							Main	✓	log (0.9682)	26.43	16.44	log (0.9795)	22.88	8.83	7.88	
Imatinib mesilate	98.3 <sup>17)</sup>	600	>1	0.002	FCT	100	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (1.0466)	25.29	13.71	log (1.0355)	20.61	13.05	14.29	Non-renal
L-carbocysteine	98 <sup>17)</sup>	500	2.9	0.690	FCT	500	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (0.9500)	15.26	15.86	log (0.9820)	13.17	11.21	1.28	Renal
Letrozole	99.9 <sup>17)</sup>	2.5	0.056	0.179	FCT	2.5	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (1.0157)	18.85	11.18	log (0.9943)	28.90	5.16	65.39	Non-renal

\*: ジアステレオマーの薬理活性体である 6S-LV 体 (l-CHO-THF)<sup>19)</sup>は、6R-LV 体 (d-CHO-THF) と薬物動態が異なる<sup>20,21)</sup>。したがって、BE 評価の対象は 6S-LV 体 (l-CHO-THF) としている。

BA: バイオアベイラビリティ, M<sub>0</sub>: 1 回最大投与量, C<sub>s</sub>: 溶解度 (37±1°Cにおいて pH1~6.8 の範囲の最も低い溶解度), D<sub>0</sub>: Dose number, C<sub>max</sub>: 最大血漿中濃度, AUC: 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積, CV<sub>parm</sub>: 標準製剤投与における C<sub>max</sub> 又は AUC の算術変動係数, CV<sub>intra</sub>: 個体内変動係数, t<sub>1/2</sub>: 消失半減期, a) FCT: フィルムコーティング錠, UCT: 素錠, ODT: 口腔内崩壊錠, b) 生物学的同等性判定パラメータ (AUC 及び C<sub>max</sub>) について、試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差が log(0.90)から log (1.11)の範囲内, c) 生物学的同等性を判断した pilot を main として取り扱い終了



表 1-1. 生物学的同等性試験データベース (77 試験 [34 成分])

Compound	BA (%)	M <sub>0</sub> (mg)	C <sub>s</sub> (mg/mL)	D <sub>0</sub>	Dosage form <sup>a)</sup>	Strength (mg)	Study	BE <sup>b)</sup>	C <sub>max</sub>			AUC			t <sub>1/2</sub> (hr)	Excretion type
									Difference between two formulations	CV <sub>parm</sub> (%)	CV <sub>intra</sub> (%)	Difference between two formulations	CV <sub>parm</sub> (%)	CV <sub>intra</sub> (%)		
Limaprost alfadex	54.3 - 64.4 <sup>17)</sup>	0.01	-	-	UCT	0.005	Pilot		log (0.6507)	44.34	46.37	log (0.7853)	49.24	23.37	0.69	Non-renal
							Main		log (0.8330)	84.80	58.14	log (0.9336)	62.18	30.85	0.51	
							Pilot		log (0.8565)	68.04	60.28	log (0.9050)	46.24	20.76	0.38	
							Pilot		log (0.6849)	62.51	43.91	log (0.8946)	45.71	15.32	0.96	
							Pilot		log (0.8030)	50.90	37.59	log (0.9723)	38.36	14.38	0.90	
							Main		log (0.7223)	90.25	55.78	log (0.8470)	58.34	25.35	0.70	
Lornoxicam	100 <sup>17)</sup>	8	-	-	FCT	4	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (0.9517)	21.55	18.82	log (0.9707)	19.32	7.73	3.64	Non-renal
Losartan potassium	33 <sup>17)</sup>	50	0.22	0.909	FCT	50	Pilot		log (1.1315)	40.27	36.25	log (0.9738)	25.09	12.78	2.21	Non-renal
							Main	✓	log (0.9162)	49.56	46.55	log (1.0061)	30.41	12.82	2.09	
Metformin hydrochloride	52 <sup>17)</sup>	250	335	0.003	UCT	250	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (1.0319)	24.04	17.78	log (0.9956)	20.89	17.42	2.46	Renal
					FCT	250	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (1.0718)	23.05	15.74	log (1.0315)	22.11	17.82	2.56	
					FCT	500	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (1.0005)	25.89	10.19	log (1.0109)	28.71	11.49	2.69	
Miglitol	60 <sup>17)</sup>	75	754.28	0.0004	FCT	50	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (1.0037)	28.73	23.67	log (0.9965)	26.48	18.12	1.93	Renal
Minodronic acid hydrate	1.21 <sup>17)</sup>	1	0.49	0.008	FCT	1	Pilot		log (1.1797)	73.84	51.35	log (1.0065)	85.97	43.95	2.06	Renal
							Main	✓	log (0.9571)	55.48	43.63	log (0.9730)	58.36	40.47	2.31	
							Pilot	✓	log (1.0711)	77.00	37.95	log (0.9627)	61.76	35.24	14.44	
							Main	✓	log (0.9867)	59.93	38.15	log (0.9441)	58.14	35.63	14.44	
Montelukast sodium	58 - 67 <sup>17)</sup>	10	0.00252	15.87	FCT	5	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (1.0364)	25.38	27.16	log (1.0203)	27.25	20.00	4.80	Non-renal
					FCT	10	Pilot		log (0.8290)	25.08	16.51	log (0.9015)	25.20	11.59	4.40	
					FCT	10	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (0.9303)	24.74	22.77	log (0.9674)	21.35	13.00	4.40	
Mosapride citrate	-	20	0.0027	29.63	FCT	5	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (1.0373)	31.36	22.65	log (1.0567)	26.64	10.62	1.81	Non-renal
Olmesartan medoxomil	25.6 <sup>17)</sup>	40	0.02	8	UCT	10	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (0.9240)	22.64	13.01	log (0.9362)	20.30	7.59	6.80	Non-renal
					UCT	40	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (0.9023)	21.54	16.98	log (0.9567)	23.81	14.65	6.54	
Olopatadine hydrochloride	75 <sup>17)</sup>	5	7.7	0.003	ODT	5	Pilot (water) <sup>c)</sup>	✓	log (1.0297)	17.59	13.49	log (0.9742)	12.27	3.50	3.03	Non-renal
							Pilot (waterless)		log (1.1174)	21.35	19.46	log (0.9825)	22.20	5.35	3.29	
							Main (waterless)	✓	log (0.9731)	24.69	26.68	log (0.9880)	14.84	5.26	3.42	

BA: バイオアベイラビリティ, M<sub>0</sub>: 1回最大投与量, C<sub>s</sub>: 溶解度 (37±1°Cにおいて pH1~6.8 の範囲の最も低い溶解度), D<sub>0</sub>: Dose number, C<sub>max</sub>: 最大血漿中濃度, AUC: 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積, CV<sub>parm</sub>: 標準製剤投与における C<sub>max</sub> 又は AUC の算術変動係数, CV<sub>intra</sub>: 個体内変動係数, t<sub>1/2</sub>: 消失半減期, a) FCT: フィルムコーティング錠, UCT: 素錠, ODT: 口腔内崩壊錠, b) 生物学的同等性判定パラメータ (AUC 及び C<sub>max</sub>) について, 試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差が log(0.90)から log(1.11)の範囲内, c) 生物学的同等性を判断した pilot を main として取り扱い終了

表 1-1. 生物学的同等性試験データベース (77 試験 [34 成分])

Compound	BA (%)	M <sub>0</sub> (mg)	C <sub>s</sub> (mg/mL)	D <sub>0</sub>	Dosage form <sup>a)</sup>	Strength (mg)	Study	BE <sup>b)</sup>	C <sub>max</sub>			AUC			t <sub>1/2</sub> (hr)	Excretion type
									Difference between two formulations	CV <sub>parm</sub> (%)	CV <sub>intra</sub> (%)	Difference between two formulations	CV <sub>parm</sub> (%)	CV <sub>intra</sub> (%)		
Paroxetine hydrochloride	86 <sup>17)</sup>	40	2.2	0.073	FCT	10	Pilot	✓	log (0.9212)	97.52	30.98	log (0.9728)	105.05	26.74	11.69	Non-renal
							Main		log (1.1318)	82.40	23.96	log (1.0051)	96.00	20.82	11.55	
					Second main	✓	log (1.0314)	97.50	27.89	log (0.9902)	105.95	23.15	11.61			
					FCT	20	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (1.0838)	69.35	21.73	log (1.1001)	81.60	19.76	11.85	
Pitavastatin calcium	60 <sup>17)</sup>	4	1.9	0.008	FCT	1	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (1.0013)	29.56	12.57	log (1.0190)	26.99	6.94	7.46	Non-renal
							Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (0.9215)	42.57	21.81	log (0.9530)	43.38	10.18	8.92	
Pramipexole hydrochloride hydrate	90 – 93 <sup>17)</sup>	1.5	>1	0.000006 <sup>17)</sup>	UCT	0.125	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (0.9607)	18.43	7.23	log (0.9808)	14.30	5.19	6.56	Renal
Rosuvastatin calcium	24.1 - 34.9 <sup>17)</sup>	20	0.54	0.148	FCT	5	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (1.0086)	30.18	20.90	log (1.0508)	22.47	12.81	14.00	Non-renal
Sertraline hydrochloride	34 <sup>17)</sup>	100	0.5	0.8	FCT	25	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (1.0529)	46.43	20.00	log (1.0490)	49.90	11.91	26.06	Non-renal
							Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (1.0387)	25.99	16.29	log (1.0376)	30.63	9.44	30.01	
Silodosin	32.2 <sup>17)</sup>	4	2	0.008	FCT	4	Pilot	✓	log (0.9560)	52.37	40.29	log (0.9312)	38.10	20.89	4.52	Non-renal
							Main	✓	log (1.0588)	43.51	29.87	log (0.9969)	40.05	12.43	4.72	
Sodium risedronate hydrate	0.63 <sup>17)</sup>	17.5	1.3	0.054	FCT	17.5	Pilot		log (0.8639)	87.40	45.50	log (0.9097)	57.73	36.30	2.77	Renal
							Main	✓	log (1.0616)	63.62	42.59	log (1.0987)	69.33	44.07	2.91	
		75	1.3	0.231	FCT	75	Pilot	✓	log (1.0996)	58.04	33.01	log (1.0850)	50.81	26.59	12.84	
							Main	✓	log (1.0560)	66.36	28.97	log (1.0967)	69.13	27.86	14.44	
Tofisopam	-	50	0.027	7.407 <sup>18)</sup>	UCT	50	Pilot		log (0.8999)	67.36	55.22	log (0.9321)	55.86	29.15	2.03	Non-renal
							Main		log (0.8780)	97.12	42.76	log (0.9114)	78.74	24.12	3.04	
Tramadol hydrochloride	68 <sup>17)</sup>	75	820	0.0004	FCT	37.5	Pilot	✓	log (0.9805)	23.77	23.88	log (0.9940)	35.52	6.64	5.07	Non-renal
							Main	✓	log (0.9872)	23.00	14.80	log (0.9880)	19.46	7.15	5.35	
							FCT	37.5	Second main	✓	log (0.9822)	26.88	16.36	log (0.9869)	28.29	
Zolpidem tartrate	66.6 <sup>17)</sup>	10	4.7	0.009 <sup>17)</sup>	FCT	5	Pilot		log (0.8140)	37.09	23.39	log (0.9346)	47.38	22.02	1.75	Non-renal
							Main	✓	log (0.9497)	31.84	24.11	log (1.0266)	50.56	14.21	1.80	
							FCT	10	Pilot <sup>c)</sup>	✓	log (1.0476)	36.02	26.49	log (0.9144)	54.12	

BA : バイオアベイラビリティ, M<sub>0</sub> : 1 回最大投与量, C<sub>s</sub> : 溶解度 (37±1°Cにおいて pH1~6.8 の範囲の最も低い溶解度), D<sub>0</sub> : Dose number, C<sub>max</sub> : 最大血漿中濃度, AUC : 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積, CV<sub>parm</sub> : 標準製剤投与における C<sub>max</sub> 又は AUC の算術変動係数, CV<sub>intra</sub> : 個体内変動係数, t<sub>1/2</sub> : 消失半減期, a) FCT : フィルムコーティング錠, UCT : 素錠, ODT : 口腔内崩壊錠, b) 生物学的同等性判定パラメータ (AUC 及び C<sub>max</sub>) について, 試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差が log(0.90)から log (1.11)の範囲内, c) 生物学的同等性を判断した pilot を main として取り扱い終了

### 1-1. 主な個体内変動要因の抽出

本節では、重回帰分析の説明変数候補を探索するために、 $CV_{intra}$  が 25%以上の 21 試験 [12 成分]の  $CV_{intra}$  要因を調査した。12 成分は、acetaminophen, calcium folinate, clopidogrel sulfate, ezetimibe, losartan potassium, minodronic acid hydrate, montelukast sodium, olopatadine hydrochloride, paroxetine hydrochloride, silodosin, sodium risedronate hydrate 及び zolpidem tartrate である。

$CV_{parm}$  は 19 試験で  $CV_{intra}$  より大きく、2 試験で  $CV_{intra}$  とほぼ同様であった。6 つの成分については、経口吸収が低い (minodronic acid hydrate<sup>17, 22</sup>, sodium risedronate hydrate<sup>17, 22</sup>) 又は大きな初回通過効果 (silodosin<sup>17, 23</sup>, ezetimibe<sup>17, 24, 25</sup>, losartan potassium<sup>17, 26, 27</sup>, clopidogrel sulfate<sup>17, 28</sup>) のために、バイオアベイラビリティが低いと報告されていた。

3 つの成分 (montelukast sodium, ezetimibe, clopidogrel sulfate) は、溶解度の低い化合物だった ( $D_0 > 1$ )。2 つの成分 (calcium folinate, zolpidem tartrate) は、 $t_{1/2}$  が非常に短い ( $\leq 2h$ ) ため、薬物動態評価のための採血に制限があった。

杉原ら<sup>29)</sup>は、経口薬物吸収に関して  $CV_{intra}$  が大きくなる因子が、ヒトの消化管における膜透過性が低いこと、溶解律速の吸収、CYP3A4 への高い親和性であると報告している。上記予備調査及び今までの個体内変動要因に関する報告を踏まえ、主な  $CV_{intra}$  要因は、1)  $CV_{parm}$ , 2) BA, 3)  $D_0$  及び 4)  $t_{1/2}$  とした。

## 1-2. 重回帰分析による個体内変動の定量化

本節では、各薬物の主な  $CV_{intra}$  要因を用いてそれぞれの  $CV_{intra}$  を定量化した。本研究の調査対象には、代謝酵素の遺伝子多型や胃内容排泄の変動等の特異的な  $CV_{intra}$  要因によって、 $CV_{intra}$  が同成分の試験間で 10%以上再現されなかった 10 試験 [5 成分] が認められた。これらの  $CV_{intra}$  については、何らかの要因によって  $CV_{intra}$  が正確に得られなかった、又は再現されなかったと考えられたため、重回帰分析の解析対象から除外して特異的な  $CV_{intra}$  要因の影響を個別に考察することとした。

$C_{max}$  及び AUC のそれぞれについて、 $CV_{intra}$  を目的変数、主な  $CV_{intra}$  要因 ( $CV_{parm}$ ,  $t_{1/2}$ , BA 及び  $D_0$ ) を説明変数候補として BellCurve for Excel<sup>30)</sup>により重回帰分析を行った。解析対象は、説明変数候補とした主な  $CV_{intra}$  要因の全てが既知であった 40 試験 [23 成分] とした。説明変数候補は  $\ln(CV_{parm})$ ,  $\ln(D_0)$ ,  $\ln(t_{1/2})$  及び BA, 目的変数は  $\ln(CV_{intra})$  とした。重回帰分析の変数選択方法は、変数増減法 (投入 :  $p$  値 $<0.2$ , 除去 :  $p$  値 $>0.2$ ) とした。

重回帰分析の精度については、重相関係数を用いて評価した。得られた重回帰式における多重共線性、有意性、不均一分散性及び精度については、それぞれ相関行列と各説明変数の VIF、分散分析、Breusch-Pagan 検定及び  $CV_{intra}$  の残差を用いて評価した。

### 1-2-1. $C_{max}$ の個体内変動の予測式

$C_{max}$  の  $CV_{intra}$  について、主な  $CV_{intra}$  要因の影響を調査するために、目的変数として  $C_{max}$  の  $\ln(CV_{intra})$ , 説明変数候補として  $C_{max}$  の  $\ln(CV_{parm})$ ,  $\ln(t_{1/2})$ ,  $\ln(D_0)$  及び BA を用いて重回帰分析を行った結果、説明変数に  $\ln(D_0)$ ,  $\ln(CV_{parm})$  及び  $\ln(t_{1/2})$  が選択された有意な重回帰式 ( $r=0.8971$ ,  $p<0.001$ , 式 1-7) が得られた (表 1-2 及び表 1-3)。低い単相関 ( $r=-0.1381$ ) だった  $\ln(t_{1/2})$  は、高い偏相関係数 ( $r=-0.5751$ ) を得て、説明変数として選択された (表 1-3)。BA は説明変数から除外されたが、説明変数に選択された  $\ln(CV_{parm})$  とかなり強く負の相関 ( $r=-0.820$ ) があつた (表 1-4)。したがって、この結果は、低吸収、又は大きな初回通過効果が  $CV_{intra}$  を大きくするという報告<sup>2)</sup>に一致した。

$$\ln(CV_{intra}) = 0.0376\ln(D_0) + 0.8382\ln(CV_{parm}) - 0.1666\ln(t_{1/2}) + 0.5270 \quad (\text{式 1-7})$$

得られた重回帰式については、説明変数同士の相関係数が高くなく (表 1-4)、VIF が 10 未満であったことから (表 1-3)、説明変数の多重共線性は認められなかった。また、Breusch Pagan 検定の P 値が 0.7688 であったことから、分散の不均一性は認められなかった。

各説明変数の偏回帰係数については、次の通り適切に解釈でき、薬物動態学的に妥当であると判断した。1)  $\ln(CV_{parm})$  が増加する時、 $\ln(CV_{intra})$  は  $CV_{total}$  の増加によって増加する。また、偏回帰係数の絶対値が最も大きいことから、 $\ln(CV_{parm})$  が  $\ln(CV_{intra})$  に対する最も大きな影響力をもつ。2)  $\ln(t_{1/2})$  が減少 ( $k_{el}$  が増加) する時、頻繁な設定採血時点が

実務運用上制限されることで正確な  $C_{max}$  を取得し難いため、 $\ln(CV_{intra})$  が増加する。3)  $\ln(D_0)$  が増加（溶解性が減少）する時、溶解速度が変化しやすいため<sup>31,32</sup>、 $\ln(CV_{intra})$  が増加する。

図 1-2 に、重回帰式で得られた予測値と観測値との間の  $CV_{intra}$  残差プロットを示す。殆どの結果が観測値 (%) = 予測値 (%)  $\pm 5$  として表される良好な関係であった。試験間の差を含んでいることを考慮すると、この重回帰式の  $CV_{intra}$  の残差 ( $\pm 5$ ) は十分に低いと判断できる。即ち、データベースにおける同じ治験薬を対象とした試験間の  $CV_{intra}$  の差は 0.3~9.1 であり、この残差を元にした最小値 (-5) と最大値 (+5) の乖離差 (10) にほぼ一致した。頑健な BE を立証するためには、必要例数算出のための  $CV_{intra}$  を保守的に見積もることが重要である。このことより、この重回帰式は、 $CV_{intra}$  予測値に 5 を加算することによって被験者例数算出のための根拠として実用可能であると判断した。

9つの試験結果では、 $CV_{intra}$  の予測精度が観測値 (%) = 予測値 (%)  $\pm 8$  に低下した。その理由については、 $C_{max}$  の精度に大きく影響する  $C_{max}$  付近の採血時点がどのように適切に設定されているかの観点で考察した。具体的には、重回帰式によって得られた  $CV_{intra}$  の残差とそれぞれの試験内で  $C_{max}$  から 1 割、2 割及び 3 割減少範囲に 2 点の採血時点を満たしている被験者割合の関係を確認したところ、 $CV_{intra}$  の残差が  $\pm 8$  の試験群でそれぞれ 31.3%以下、71.9%以下、90.6%以下であり、 $CV_{intra}$  の残差が  $\pm 5$  の試験群のそれらより低かった (図 1-3)。さらに、 $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  観測値 (%) と  $C_{max}$  から 1 割の減少範囲に 2 点の採血時点を満たしている被験者割合の間には、両対数でやや負の単相関が認められた (図 1-4,  $r=-0.3748$ ,  $p=0.0122$ )。これらの結果は、重回帰式の  $CV_{intra}$  の予測精度が  $C_{max}$  付近の採血時点の不足により低下することを示唆した。

表 1-2. 重回帰式の分散分析による有意性の検定 ( $C_{\max}$  の  $CV_{\text{intra}}$  の重回帰分析)

要因	平方和	自由度	平均平方	F 値	P 値
回帰変動	6.4547	3	2.1516	49.4808	$P < 0.001$
誤差変動	1.5654	36	0.0435		
全体変動	8.0201	39			

表 1-3. 重回帰式で選択された目的変数の偏回帰係数の推定値、有意性の検定結果 ( $C_{\max}$  の  $CV_{\text{intra}}$  の重回帰分析)

変数	偏回帰係数		t 値	P 値	*: $P < 0.05$ **: $P < 0.01$	単相関	偏相関	VIF
	推定値	標準誤差						
$\ln(D_o)$	0.0376	0.0094	4.0041	$< 0.001$	**	0.4164	0.5551	1.1413
$\ln(CV_{\text{parm}})$	0.8382	0.0824	10.1744	$< 0.001$	**	0.8118	0.8614	1.0694
$\ln(t_{1/2})$	-0.1666	0.0395	-4.2184	$< 0.001$	**	-0.1381	-0.5751	1.0887
定数項	0.5270	0.2952	1.7851	0.0827				

表 1-4. 目的変数 ( $\ln(CV_{\text{intra}})$ ) と説明変数候補 ( $\ln(D_o)$ , BA,  $\ln(CV_{\text{parm}})$ ,  $\ln(t_{1/2})$ ) の相関行列 ( $C_{\max}$  の  $CV_{\text{intra}}$  の重回帰分析)

	$\ln(D_o)$	BA	$\ln(CV_{\text{parm}})$	$\ln(t_{1/2})$	$\ln(CV_{\text{intra}})$
$\ln(D_o)$	1.000	-0.346	0.248	0.279	0.416
BA	-0.346	1.000	-0.820	-0.095	-0.694
$\ln(CV_{\text{parm}})$	0.248	-0.820	1.000	0.126	0.812
$\ln(t_{1/2})$	0.279	-0.095	0.126	1.000	-0.138
$\ln(CV_{\text{intra}})$	0.416	-0.694	0.812	-0.138	1.000

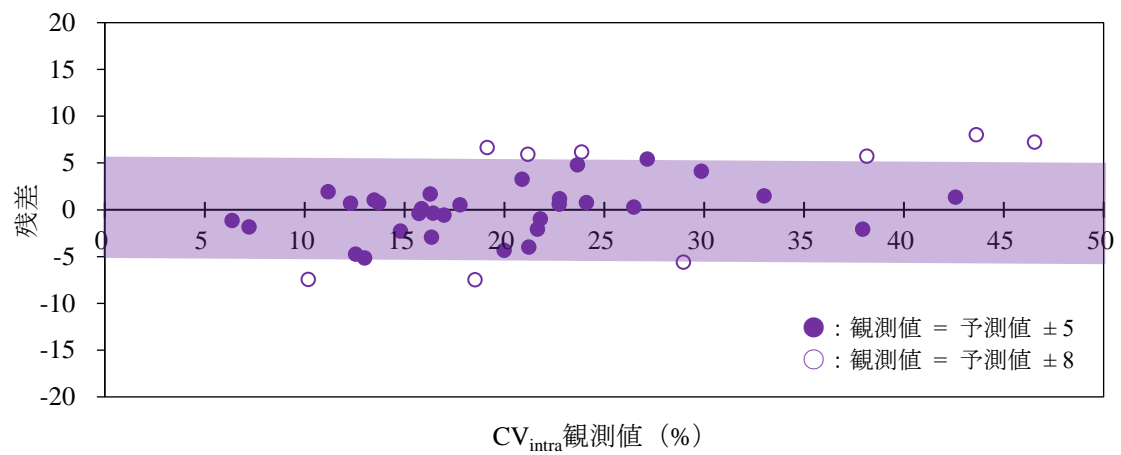


図 1-2. 重回帰式による CV<sub>intra</sub> 予測値 (%) と CV<sub>intra</sub> 観測値 (%) の残差プロット (C<sub>max</sub> の CV<sub>intra</sub> の重回帰分析)

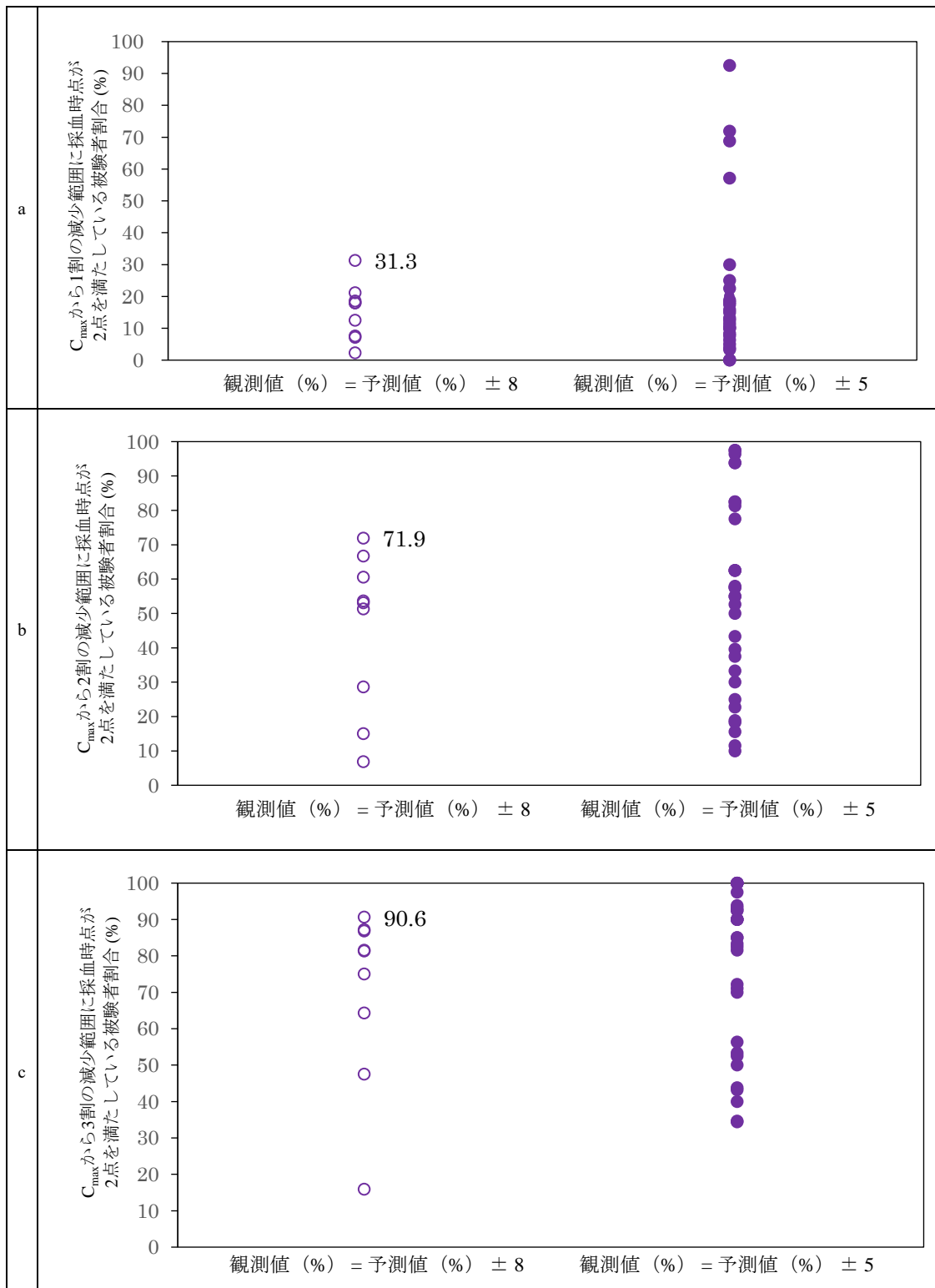


図 1-3.  $CV_{intra}$  の残差が  $\pm 8$  又は  $\pm 5$  であった試験群における,  $C_{max}$  付近 (a : 1 割の減少範囲, b : 2 割の減少範囲, c : 3 割の減少範囲) に採血時点が 2 点を満たしている被験者割合 (%) の散布図 ( $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  の重回帰分析)



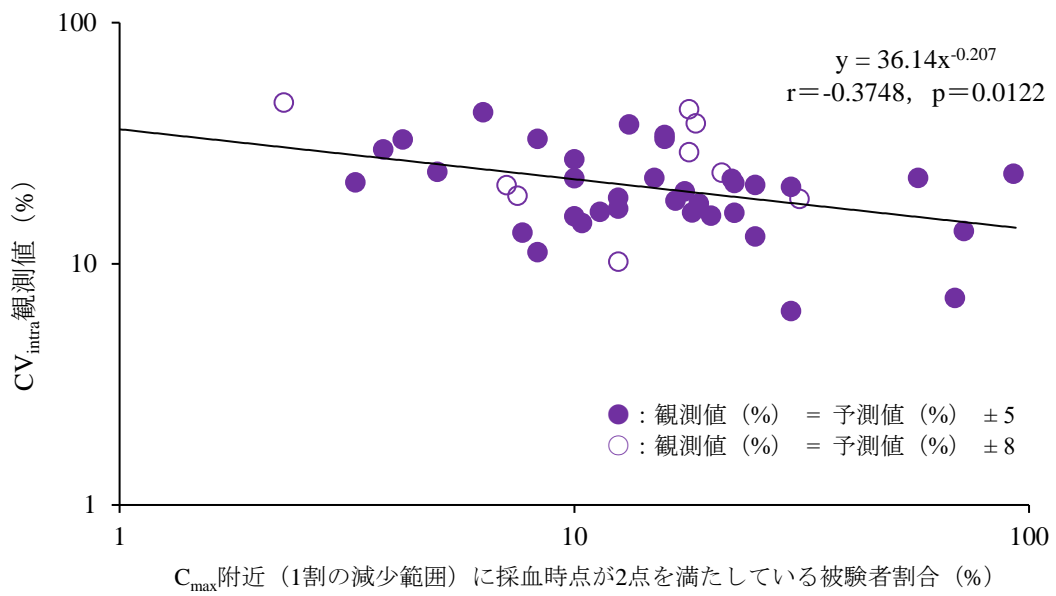


図 1-4.  $C_{max}$  付近 (1割の減少範囲) に採血時点が2点を満たしている被験者割合 (%) と  $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  の相関

## 1-2-2. モデル解析を用いた $C_{\max}$ 付近の設定採血時点の検討

$t_{\max}$  や  $t_{1/2}$  の値だけの情報では、どの時間範囲が  $C_{\max}$  付近として大きく濃度変化するのかを定量的に知れないため、どこの採血間隔を狭くすべきかを判断し難い。  $C_{\max}$  付近の血漿中薬物濃度推移を正確に把握するためには、モデル解析を用いたシミュレーションが有用である。本項では、コンパートメントモデル解析に基づく血漿中薬物濃度シミュレーションを実施し、  $C_{\max}$  付近における適切な設定採血時点を見定めることとした。

1-2-1 では、  $C_{\max}$  から 1 割、 2 割及び 3 割減少範囲に 2 点の採血時点を満たしている被験者割合がそれぞれで 31.3%以下、 71.9%以下及び 90.6%以下の場合、式 1-7 による  $C_{\max}$  の  $CV_{\text{intra}}$  予測精度が  $\pm 5$  から  $\pm 8$  まで低下する可能性があることが確認された。また、  $C_{\max}$  から 1 割減少範囲に 2 点の採血時点を満たしている被験者割合と  $CV_{\text{intra}}$  の間に、負の相関が認められた。

そこで、  $CV_{\text{intra}}$  予測精度が  $\pm 8$  であった 9 試験 8 成分 [candesartan cilexetil, entecavir hydrate, hydrochlorothiazide, losartan potassium, metformin hydrochloride, minodronic acid hydrate, tramadol hydrochloride, sodium risedronate hydrate] と  $CV_{\text{intra}}$  予測精度が  $\pm 5$  であった 4 試験 4 成分 [imatinib mesilate, gefitinib, miglitol, pramipexole hydrochloride hydrate] を対象に、各試験の血漿中薬物濃度の平均値を用いてコンパートメントモデル解析に基づくシミュレーションを実施し、  $C_{\max}$  予測値付近の設定採血時点数を比較して、  $C_{\max}$  付近の適切な設定採血時点数を見定めることとした。なお、 minodronic acid hydrate については、 1mg 投与時と 50mg 投与時の 2 つの BE 試験が対象である。

### 1-2-2-1. モデル構造

適用したモデル構造を図 1-5 に示す。なお、薬物ごとに 1-コンパートメント又は 2-コンパートメントモデルを選択した。Peripheral compartment については、2-コンパートメントモデルを選択したときにのみ用いた。

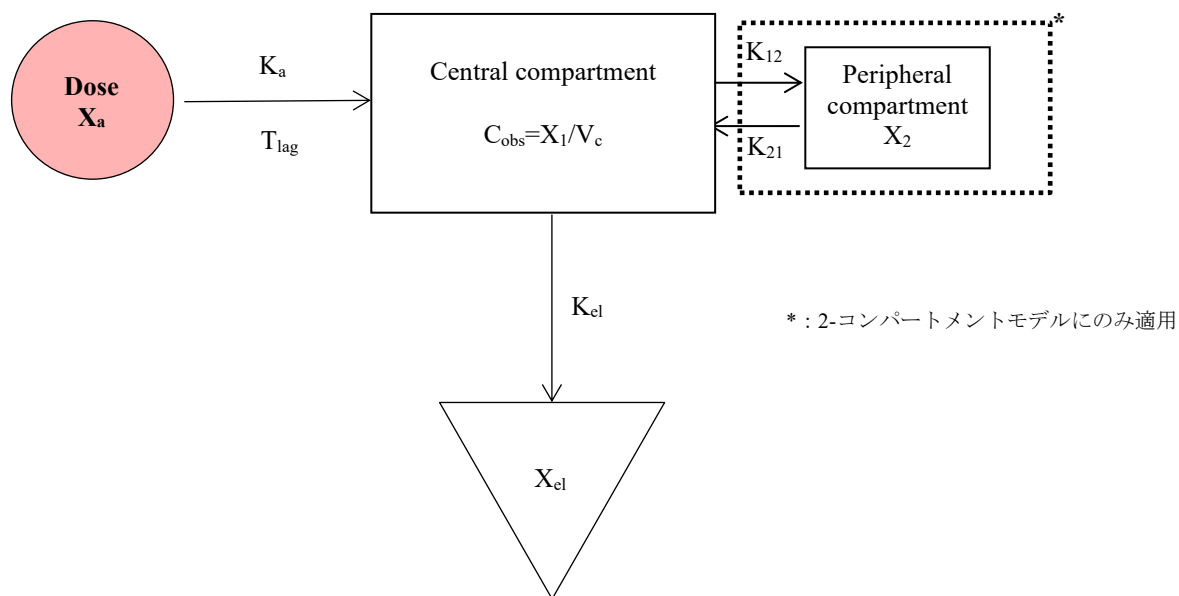


図 1-5. コンパートメントモデルの構造

### 1-2-2-2. 薬物動態パラメータと連立微分方程式

経口投与された薬物 ( $X_a$ ) は、投与コンパートメントから一次速度 ( $K_a$ ) で central compartment へ吸収され、central compartment から一次速度 ( $K_{el}$ ) で消失される。一次速度の吸収開始までには、ラグタイム ( $T_{lag}$ ) を仮定した。但し、 $T_{lag}$  を含むモデルで計算した結果において  $T_{lag}$  が負の値で収束される場合には、 $T_{lag}$  の仮定をなくしたモデルで最終化した。2-コンパートメントモデルを選択した場合、central compartment と peripheral compartment の移動についても、一次速度 ( $K_{12}$ ,  $K_{21}$ ) を仮定した。Central compartment の血漿中薬物濃度 ( $C_{obs}$ ) は、central compartment の薬物量 ( $X_1$ ) を分布容積 ( $V_c$ ) で除した値とした。

連立微分方程式は、次の通り。

$$\frac{dX_a}{dt} = -X_a \times K_a \quad (\text{式 1-8})$$

$$\frac{dX_1}{dt} = X_a \times K_a - X_1 \times K_{el} - X_1 \times K_{12} + X_2 \times K_{21} \quad (\text{式 1-9})$$

$$\frac{dX_2}{dt} = X_1 \times K_{12} - X_2 \times K_{21} \quad (\text{式 1-10})$$

$$\frac{dX_{el}}{dt} = K_{el} \times X_1 \quad (\text{式 1-11})$$

\* : 2-コンパートメントモデルにのみ適用

$T_{lag}$  及び  $K_a$  は、試験製剤及び標準製剤毎由来の固有の変数であり、その他のパラメータ ( $V_c$ ,  $K_{el}$ ,  $K_{12}$  及び  $K_{21}$ ) は薬物動態特性に由来する共通の変数とした。各パラメータは、標準製剤及び試験製剤両方のデータを同時に微分方程式に当てはめることによって最尤法で収束計算させた。誤差モデルとして、比例誤差又はポアソンモデルを選択した。収束計算については、薬物動態モデリングソフトウェア Phoenix WinNonlin<sup>33)</sup>を用いて行った。

### 1-2-2-3. モデルフィッティング

表 1-5 にそれぞれのモデルで収束した薬物動態パラメータの推定値を示す。消失相の実測値に対するシミュレーションの当てはまりを視覚的に確認することで、1-コンパートメント又は 2-コンパートメントモデルを選択した。最終化されたモデルは、losartan potassium, metformin hydrochloride, minodronic acid hydrate, miglitol 及び pramipexole hydrochloride hydrate で 1-コンパートメントモデル、candesartan cilexetil, entecavir hydrate, hydrochlorothiazide, tramadol hydrochloride, imatinib mesilate 及び gefitinib で 2-コンパートメントモデルであった。ほとんどの推定値は 30%未満の相対標準誤差で収束し、相対標準誤差が 60%を超える推定値は認められなかった。モデル解析の結果、予測値が観測値にフィッティングした（図 1-6 及び図 1-7）ため、このシミュレーション結果を用いて各 BE 試験計画の  $C_{max}$  付近の採血時点数を比較することとした。

表 1-5. 各試験におけるモデル解析による薬物動態パラメータ計算 (その 1)

計算値±標準誤差

Compound	Candesartan cilexetil	Entecavir hydrate	Hydrochlorothiazide	Losartan Potassium	Metformin hydrochloride	Minodronic acid hydrate	Minodronic acid hydrate
Strength (mg)	12	0.5	12.5	50	500	1	50
K <sub>a</sub> of reference (/hr)	0.26±0.09	6.05±0.90	0.57±0.16	2.98±0.34	0.29±0.01	0.89±0.13	0.47±0.03
K <sub>a</sub> of test (/hr)	0.27±0.09	5.57±0.69	0.56±0.14	6.78±1.92	0.28±0.02	0.73±0.10	0.39±0.03
T <sub>lag</sub> of reference (hr)	0.74±0.02	0.19±0.01	1.10±0.11	0.26±0.01	0.30±0.08	0.19±0.01	0.12±0.03
T <sub>lag</sub> of test (hr)	0.76±0.01	0.21±0.01	0.59±0.02	0.57±0.03	0.28±0.10	0.14±0.02	—
V <sub>c</sub> (L)	44.71±8.89	91.74±2.89	62.55±15.24	321.60±9.52	76.70±8.61	915.92±109.62	622.19±64.91
K <sub>e1</sub> (/hr)	0.17±0.04	0.45±0.03	0.30±0.09	0.37±0.01	0.82±0.09	0.56±0.07	1.10±0.11
K <sub>12</sub> (/hr)	0.09±0.03	0.37±0.04	0.22±0.08	—	—	—	0.31±0.03
K <sub>21</sub> (/hr)	0.06±0.02	0.07±0.01	0.08±0.04	—	—	—	0.04±0.01

表 1-5. 各試験におけるモデル解析による薬物動態パラメータ計算 (その2)

計算値±標準誤差

Compound	Sodium risedronate hydrate	Tramadol hydrochloride	Imatinib mesilate	Gefitinib	Miglitol	Pramipexole hydrochloride hydrate
Strength (mg)	75	37.5	100	250	50	0.125
K <sub>a</sub> of reference (/hr)	1.10±0.16	3.65±0.66	0.96±0.13	0.21±0.06	0.50±0.05	1.23±0.09
K <sub>a</sub> of test (/hr)	1.24±0.15	5.04±1.10	1.25±0.19	0.24±0.07	0.50±0.05	1.01±0.10
T <sub>lag</sub> of reference (hr)	0.143±0.05	0.34±0.02	0.28±0.11	0.47±0.01	0.38±0.02	0.13±0.03
T <sub>lag</sub> of test (hr)	—	0.39±0.01	0.29±0.10	0.46±0.01	0.43±0.02	0.10±0.05
V <sub>c</sub> (L)	826.35±56.08	214.60±23.24	193.78±6.62	573.74±157.26	16.24±1.61	0.41±0.01
K <sub>e1</sub> (/hr)	0.31±0.02	0.21±0.03	0.08±0.03	0.08±0.02	0.47±0.05	0.11±0.00
K <sub>12</sub> (/hr)	0.10±0.01	0.38±0.23	0.04±0.01	0.10±0.04	—	—
K <sub>21</sub> (/hr)	0.04±0.01	0.93±0.31	0.08±0.01	0.07±0.01	—	—

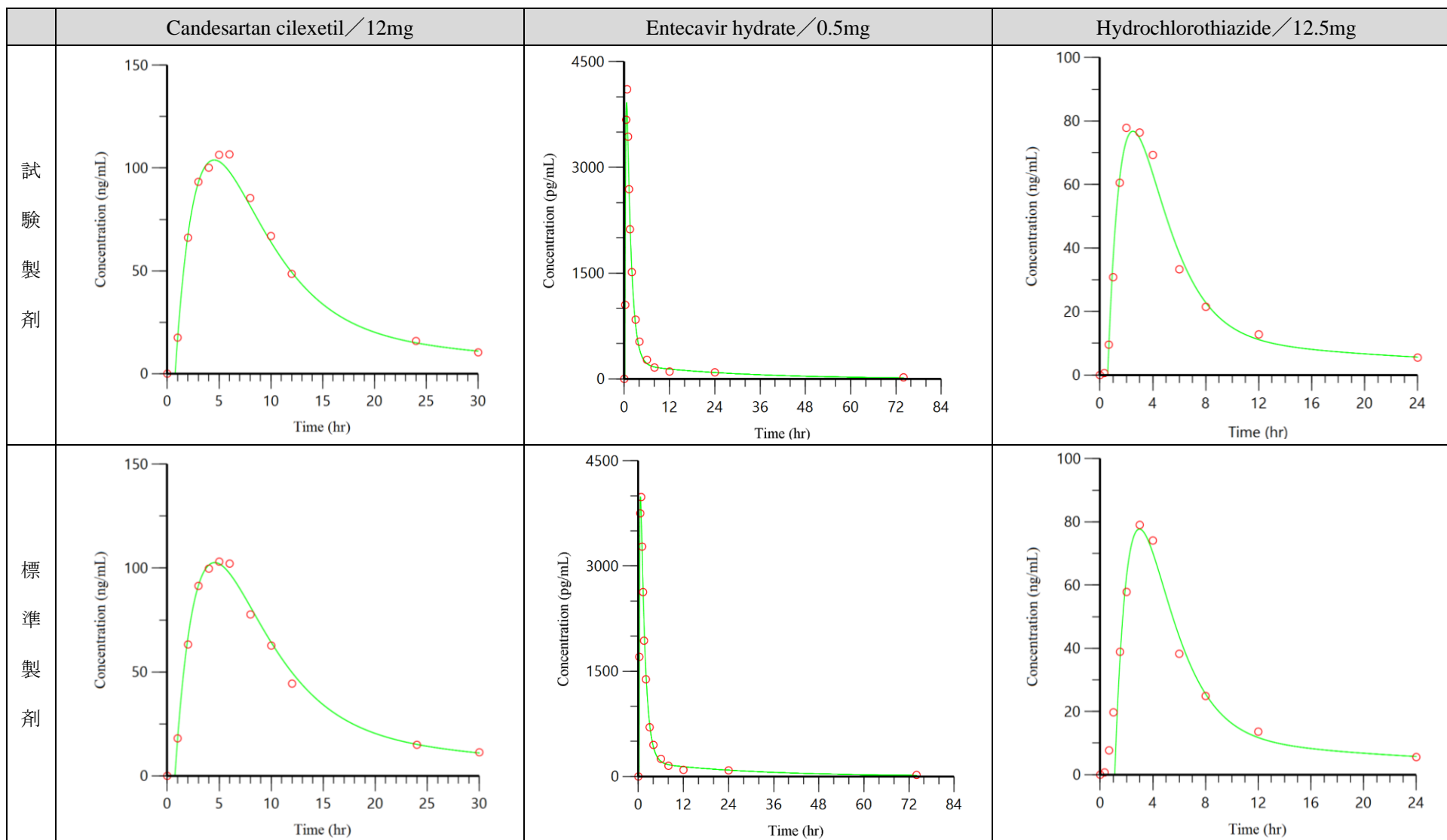


図 1-6.  $CV_{intra}$  予測精度が±8であった9試験8成分の血漿中薬物濃度実測値に対する血漿中薬物濃度シミュレーションフィッティング結果 (その1)



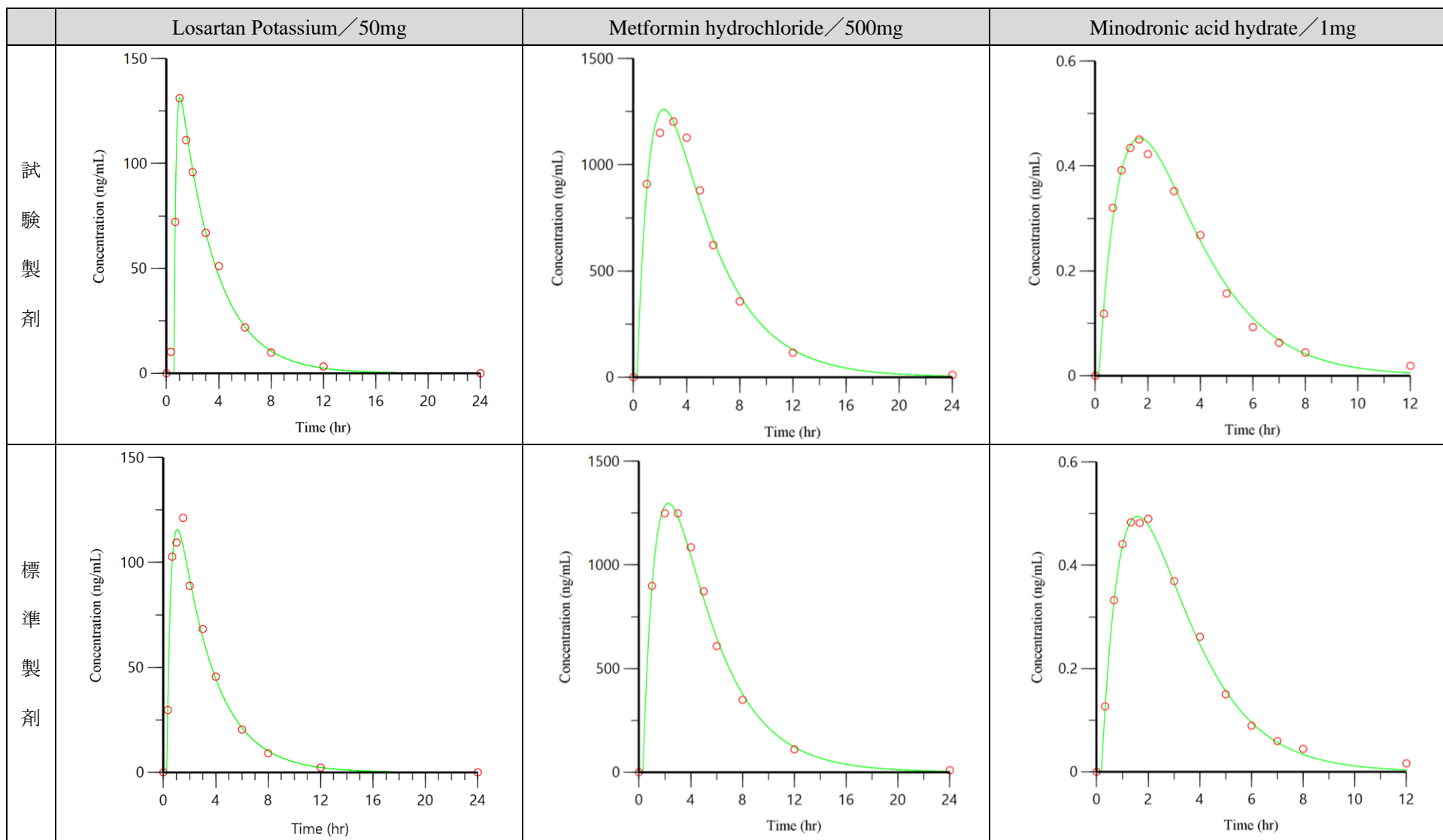


図 1-6.  $CV_{intra}$  予測精度が $\pm 8$ であった9試験8成分の血漿中薬物濃度実測値に対する血漿中薬物濃度シミュレーションフィッティング結果 (その2)

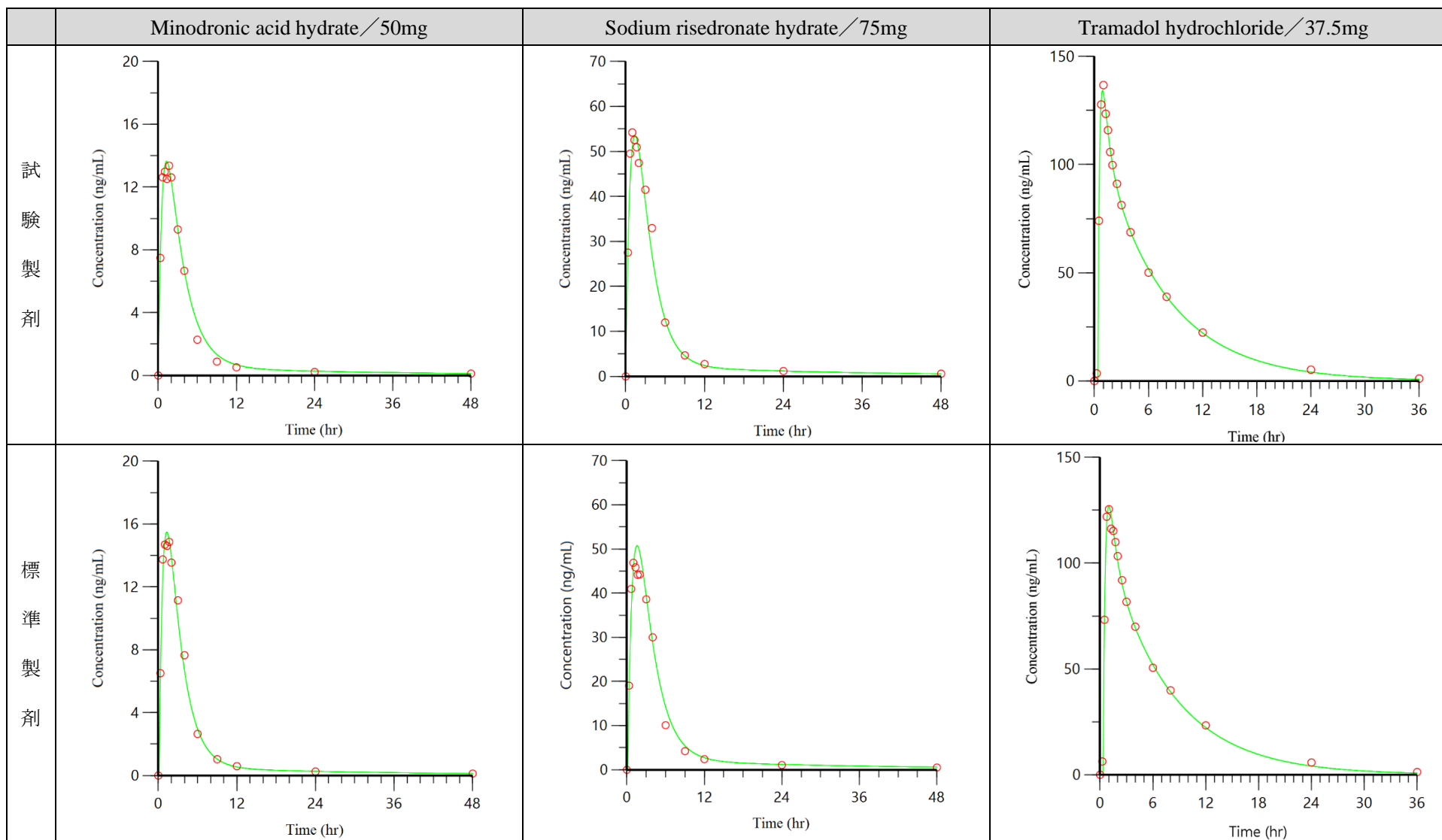


図 1-6.  $CV_{intra}$  予測精度が $\pm 8$ であった9試験8成分の血漿中薬物濃度実測値に対する血漿中薬物濃度シミュレーションフィッティング結果 (その3)

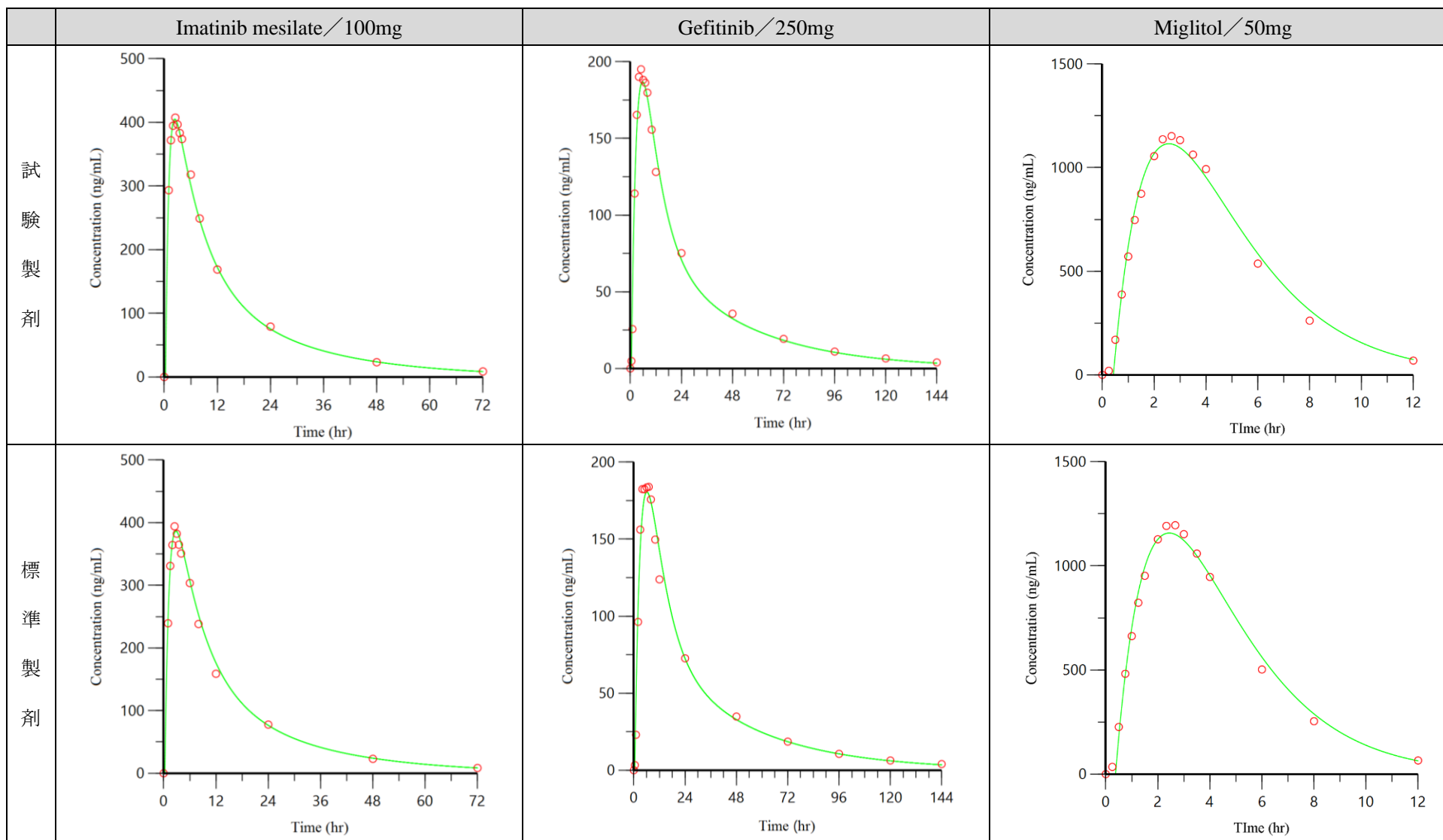


図 1-7.  $CV_{intra}$  予測精度が $\pm 5$ であった4試験4成分の血漿中薬物濃度実測値に対する血漿中薬物濃度シミュレーションフィッティング結果 (その1)

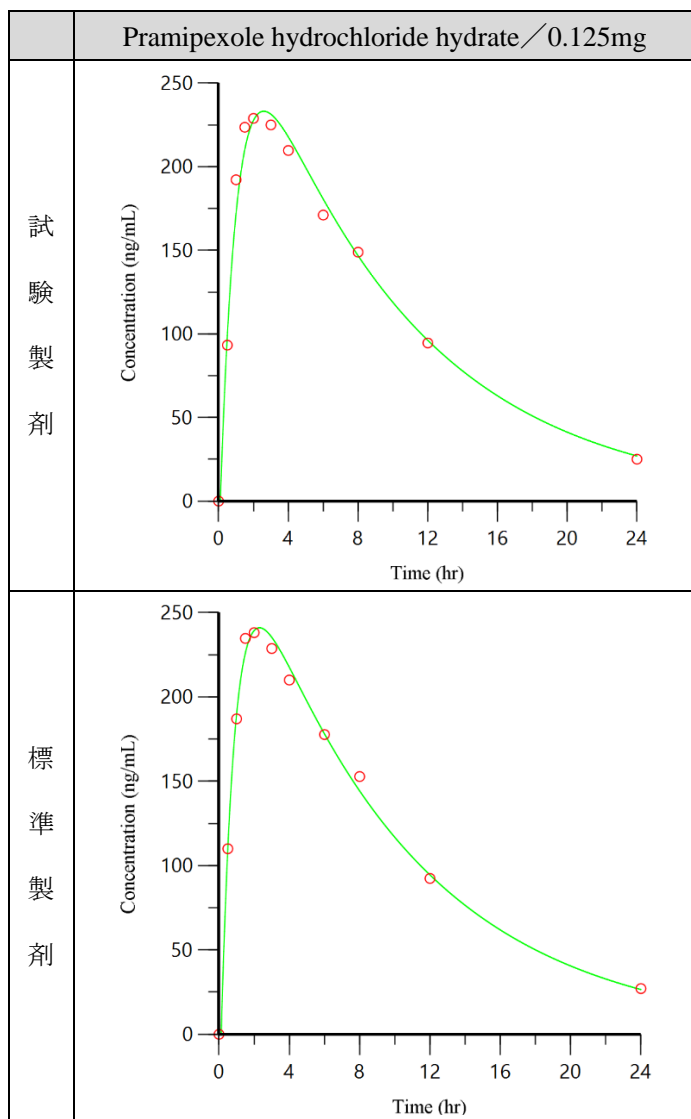


図 1-7.  $CV_{intra}$  予測精度が $\pm 5$ であった 4 試験 4 成分の血漿中薬物濃度実測値に対する血漿中薬物濃度シミュレーションフィッティング結果 (その 2)

#### 1-2-2-4. 血漿中シミュレーションプロファイルと採血時点数

このシミュレーション結果を用いて、各試験で設定した採血時点ごとの血漿中薬物濃度を数値化し、シミュレーション上の  $C_{max}$  予測値から 1 割、2 割及び 3 割の減少範囲に採血時点がどの程度計画されていたかを確認した（表 1-6-表 1-18）。

$C_{max}$  予測値から 1 割の減少範囲に設定された採血時点数は、 $CV_{intra}$  予測精度が  $\pm 8$  の試験群で 1~4（試験製剤で 1~4、標準製剤で 2~4）、 $CV_{intra}$  予測精度が  $\pm 5$  の試験群で 4~6（試験製剤で 4~6、標準製剤で 4~5）となり、両群の設定採血時点数に最大で 5 の差が認められた（図 1-8）。 $CV_{intra}$  予測精度が  $\pm 5$  の試験群において、 $C_{max}$  予測値から 1 割の減少範囲に設定された採血時点数は 4 点以上確認された。一方で、 $CV_{intra}$  予測精度が  $\pm 8$  の試験群においても、最多で 4 点の採血時点数は認められたものの、試験製剤又は標準製剤のどちらかのみであった。これは 2 つの試験群における違いであり、 $CV_{intra}$  予測精度が  $\pm 8$  の試験群の  $C_{max}$  が両剤共に精度高くとらえられなかった可能性を示唆した。したがって、式 1-7 の  $CV_{intra}$  予測精度を  $\pm 5$  に収めるためには、両剤の  $C_{max}$  予測値から 1 割の減少範囲に採血時点数が 4 点以上設定されるべきと考えられた。

$C_{max}$  予測値から 2 割の減少範囲に設定された採血時点数は、 $CV_{intra}$  予測精度が  $\pm 8$  の試験群で 2~5（試験製剤で 2~5、標準製剤で 3~5）、 $CV_{intra}$  予測精度が  $\pm 5$  の試験群で 4~7（試験製剤で 4~7、標準製剤で 4~7）であった（図 1-9）。両群の設定採血時点数の差は最大で 5 であり、1 割の減少範囲の両群の設定採血時点数の最大差と変わらないため、その差が累積されたものと考えられた。また、 $CV_{intra}$  予測精度が  $\pm 5$  の試験群の採血時点数は 4~7 であり、1 割の減少範囲の場合（4~6）とほとんど変わらなかったことより、 $C_{max}$  予測値から 1 割の減少範囲に十分な採血時点を設定することが重要であると考えられた。

$C_{max}$  予測値から 3 割の減少範囲に設定された採血時点数は、 $CV_{intra}$  予測精度が  $\pm 8$  の試験群で 3~7（試験製剤で 3~6、標準製剤で 3~7）、 $CV_{intra}$  予測精度が  $\pm 5$  の試験群で 6~8（試験製剤で 6~8、標準製剤で 6~8）となり、設定採血時点数の差は最大で 5 であった（図 1-10）。この差は、1 割及び 2 割の減少範囲における採血時点で認められた差と同じであるため、その差が累積されたものである。

以上より、式 1-7 による  $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  予測精度を  $\pm 5$  に維持するためには、コンパートメントモデル解析に基づくシミュレーションにおいて、 $C_{max}$  予測値から 1 割の減少範囲に 4 点以上の採血時点を設定することが望ましいと考えられた。但し、複数の医療スタッフによって 20~30 例以上の被験者にかかりつけて採血する BE 試験では、実施可能な最短採血間隔が 10~15 分であることから、非常に短い  $t_{1/2}$  の薬物を対象にした試験計画では、この条件を満たす採血時点を運用上設定できない可能性がある。実務的な制限によりこの条件を満たすことができない場合には、式 1-7 による  $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  予測精度は保守的に  $\pm 8$  を見積もるべきである。

表 1-6. 採血時間毎の血中薬物濃度シミュレーション(Candesartan cilexetil/12mg)

採血時点(hr)	試験製剤	標準製剤
0	0	0
1	17.37	17.96
2	67.62	66.75
3	93.03	91.66
4	102.83	101.46
5	103.19	102.06
6	98.17	97.36
8	81.53	81.31
10	64.03	64.19
12	49.37	49.72
24	14.99	15.14
30	10.95	11.02
(ng/mL)		
t <sub>max</sub> (hr)	4.53	4.57
C <sub>max</sub> (ng/mL)	103.90	102.64

表 1-7. 採血時間毎の血中薬物濃度シミュレーション(Entecavir hydrate/0.5mg)

採血時点(hr)	試験製剤	標準製剤
0	0	0
0.25	1035.91	1708.29
0.5	3765.87	3931.88
0.75	3798.80	3770.04
1	3285.89	3206.90
1.25	2737.27	2656.20
1.5	2260.40	2189.82
2	1545.76	1498.06
3	766.61	746.04
4	430.45	421.53
6	217.24	215.41
8	168.82	168.31
12	139.46	139.25
24	90.41	90.28
74	14.97	14.95
(ng/mL)		
t <sub>max</sub> (hr)	0.62	0.57
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3919.49	3986.70

表 1-8. 採血時間毎の血中薬物濃度シミュレーション(Hydrochlorothiazide/12.5mg)

採血時点(hr)	試験製剤	標準製剤
0	0	0
0.33	0	0
0.67	8.595	0
1	36.68	0
1.5	62.20	36.58
2	73.82	62.93
3	74.61	77.72
4	63.27	70.14
6	38.36	43.73
8	22.82	25.56
12	11.12	11.75
24	5.65	5.76
(ng/mL)		
t <sub>max</sub> (hr)	2.49	2.98
C <sub>max</sub> (ng/mL)	76.78	77.73

■ \* : C<sub>max</sub> 予測値から 1 割減少範囲  
■ \*\* : C<sub>max</sub> 予測値から 2 割減少範囲  
■ \*\*\* : C<sub>max</sub> 予測値から 3 割減少範囲

表 1-9. 採血時間毎の血中薬物濃度シミュレーション(Losartan Potassium/50mg)

採血時点(hr)	試験製剤	標準製剤
0	0	0
0.33	0	29.44
0.67	72.51	100.37
1	131.31	115.46
1.5	116.51	107.79
2	97.10	92.26
3	67.11	64.39
4	46.37	44.53
6	22.15	21.27
8	10.58	10.16
12	2.41	2.32
24	0.03	0.03
(ng/mL)		
t <sub>max</sub> (hr)	1.03	1.06
C <sub>max</sub> (ng/mL)	131.46	115.69

表 1-10. 採血時間毎の血中薬物濃度シミュレーション(Metformin hydrochloride/500mg)

採血時点(hr)	試験製剤	標準製剤
0	0	0
1	881.64	895.01
2	1249.13	1285.03
3	1203.00	1233.64
4	1025.08	1043.87
5	827.21	835.06
6	649.43	649.21
8	385.41	377.15
12	129.51	121.06
24	4.73	3.84
(ng/mL)		
t <sub>max</sub> (hr)	2.27	2.27
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1261.08	1297.04

表 1-11. 採血時間毎の血中薬物濃度シミュレーション(Minodronic acid hydrate/1mg)

採血時点(hr)	試験製剤	標準製剤
0	0	0
0.33	0.13	0.12
0.67	0.30	0.33
1	0.39	0.44
1.33	0.44	0.49
1.67	0.45	0.49
2	0.45	0.48
3	0.36	0.37
4	0.26	0.25
5	0.17	0.16
6	0.11	0.10
7	0.07	0.06
8	0.04	0.03
12	0.01	0.00
(ng/mL)		
t <sub>max</sub> (hr)	1.68	1.59
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.45	0.49

■ \* : C<sub>max</sub> 予測値から 1 割減少範囲  
■ \*\* : C<sub>max</sub> 予測値から 2 割減少範囲  
■ \*\*\* : C<sub>max</sub> 予測値から 3 割減少範囲

表 1-12. 採血時間毎の血中薬物濃度シミュレーション(Minodronic acid hydrate／50mg)

採血時点(hr)	試験製剤	標準製剤
0	0	0
0.33	7.70	6.44
0.67	11.71	12.47
1	13.32	14.93
1.33	13.63	15.49
1.67	13.20	14.96
2	12.39	13.91
3	9.33	9.96
4	6.77	6.68
6	3.36	2.96
9	1.34	1.05
12	0.68	0.54
24	0.27	0.27
48	0.12	0.12
(ng/mL)		
t <sub>max</sub> (hr)	1.28	1.32
C <sub>max</sub> (ng/mL)	13.64	15.49

表 1-13. 採血時間毎の血中薬物濃度シミュレーション(Sodium risedronate hydrate／75mg)

採血時点(hr)	試験製剤	標準製剤
0	0	0
0.33	28.42	16.21
0.67	44.05	35.56
1	50.94	45.54
1.33	52.82	49.91
1.67	51.66	50.68
2	48.85	49.21
3	37.14	39.32
4	26.40	28.69
6	12.91	14.26
9	5.00	5.43
12	2.60	2.73
24	1.20	1.21
48	0.60	0.60
(ng/mL)		
t <sub>max</sub> (hr)	1.34	1.59
C <sub>max</sub> (ng/mL)	52.82	50.75

表 1-14. 採血時間毎の血中薬物濃度シミュレーション(Tramadol hydrochloride／37.5mg)

採血時点(hr)	試験製剤	標準製剤
0	0	0
0.25	0	0
0.5	73.80	74.19
0.75	129.36	118.54
1	133.14	126.78
1.25	125.05	122.75
1.5	115.61	115.39
1.75	107.24	107.84
2	100.22	101.05
2.5	89.37	90.10
3	81.24	81.79
4	69.09	69.44
6	51.71	51.93
8	38.98	39.15
12	22.19	22.28
24	4.09	4.11
36	0.75	0.76
(ng/mL)		
t <sub>max</sub> (hr)	0.91	1.00
C <sub>max</sub> (ng/mL)	134.22	126.78

■ \* : C<sub>max</sub> 予測値から 1 割減少範囲  
■ \*\* : C<sub>max</sub> 予測値から 2 割減少範囲  
■ \*\*\* : C<sub>max</sub> 予測値から 3 割減少範囲



表 1-15. 採血時間毎の血中薬物濃度シミュレーション(Imatinib mesilate/100mg)

採血時点(hr)	試験製剤	標準製剤
0	0	0
1	290.24	245.71
1.5	369.16	327.45
2	399.51	368.26
2.5	404.68	384.42
3	397.12	385.94
3.5	383.44	378.97
4	367.14	367.29
6	300.94	307.47
8	246.90	253.08
12	172.27	176.15
24	75.41	76.52
48	23.80	24.06
72	8.44	8.52
(ng/mL)		
t <sub>max</sub> (hr)	2.40	2.81
C <sub>max</sub> (ng/mL)	404.96	386.63

表 1-16. 採血時間毎の血中薬物濃度シミュレーション(Gefitinib/250mg)

採血時点(hr)	試験製剤	標準製剤
0	0	0
0.5	3.61	2.35
1	50.12	44.37
2	115.84	105.56
3	154.96	143.83
4	176.12	166.03
5	185.32	177.10
6	186.70	180.58
7	183.14	179.02
8	176.58	174.21
10	159.34	159.53
12	141.04	142.67
24	70.88	72.48
48	32.54	36.06
72	18.36	18.53
96	10.54	10.64
120	6.06	6.11
144	3.48	3.51
(ng/mL)		
t <sub>max</sub> (hr)	5.71	6.12
C <sub>max</sub> (ng/mL)	186.91	180.62

表 1-17. 採血時間毎の血中薬物濃度シミュレーション(Miglitol/50mg)

採血時点(hr)	試験製剤	標準製剤
0	0	0
0.25	0	0
0.5	99.33	178.98
0.75	392.74	476.44
1	620.30	703.68
1.25	792.95	872.86
1.5	920.03	994.27
2	1068.07	1127.20
2.33	1107.68	1155.73
2.67	1113.98	1150.65
3	1095.44	1121.62
3.5	1035.96	1047.97
4	953.77	954.10
6	584.82	561.79
8	312.43	289.01
12	73.81	63.49
(ng/mL)		
t <sub>max</sub> (hr)	2.57	2.44
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1115.18	1157.39

■ \* : C<sub>max</sub> 予測値から 1 割減少範囲  
■ \*\* : C<sub>max</sub> 予測値から 2 割減少範囲  
■ \*\*\* : C<sub>max</sub> 予測値から 3 割減少範囲

表 1-18. 採血時間毎の血中薬物濃度シミュレーション(Pramipexole hydrochloride hydrate/0.125mg)

採血時点(hr)	試験製剤	標準製剤
0	0	0
0.5	99.03	109.81
1	171.98	189.65
1.5	210.17	226.05
2	227.71	239.33
3	231.37	235.34
4	217.78	217.55
6	180.66	178.08
8	146.78	144.28
12	96.19	94.49
24	27.01	26.53
(ng/mL)		
$t_{max}(hr)$	2.59	2.31
$C_{max}(ng/mL)$	233.18	241.01

- \* :  $C_{max}$  予測値から 1 割減少範囲
- \*\* :  $C_{max}$  予測値から 2 割減少範囲
- \*\*\* :  $C_{max}$  予測値から 3 割減少範囲

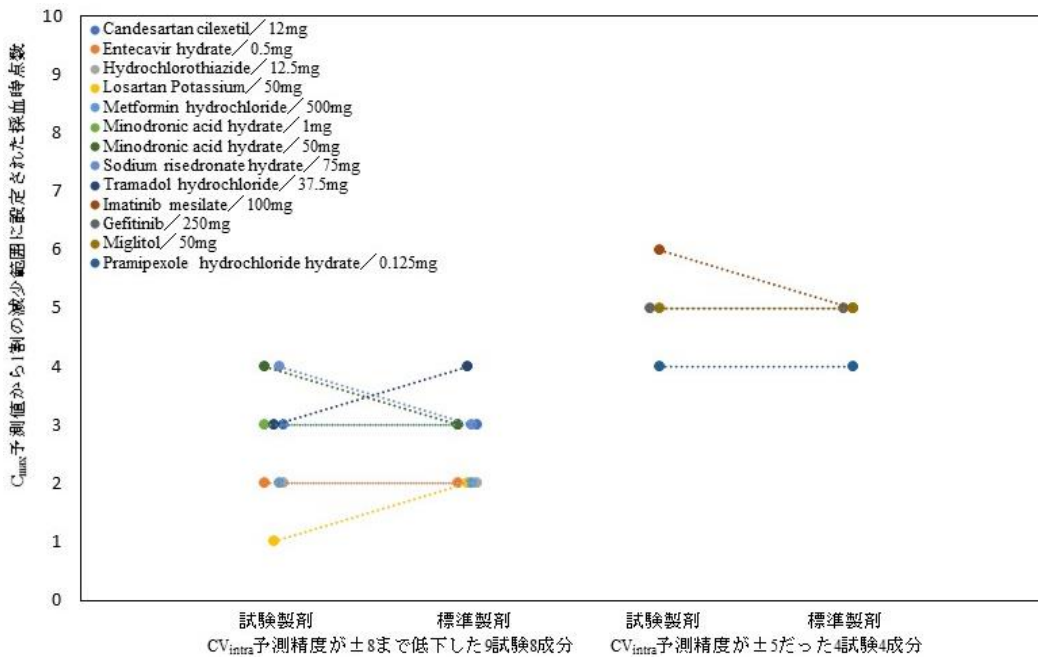


図 1-8.  $C_{max}$  予測値から 1 割の減少範囲に設定された各試験の採血時点数 ( $CV_{intra}$  予測精度が  $\pm 5$  の試験群と  $\pm 8$  の試験群の比較)

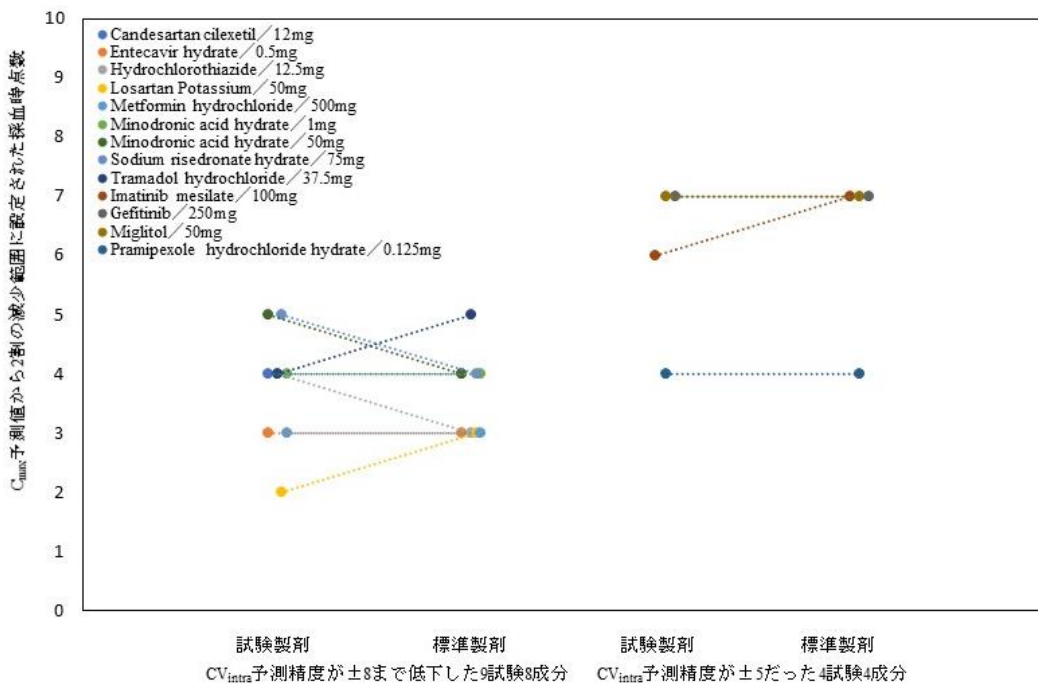


図 1-9.  $C_{max}$  予測値から 2 割の減少範囲に設定された各試験の採血時点数 ( $CV_{intra}$  予測精度が  $\pm 5$  の試験群と  $\pm 8$  の試験群の比較)

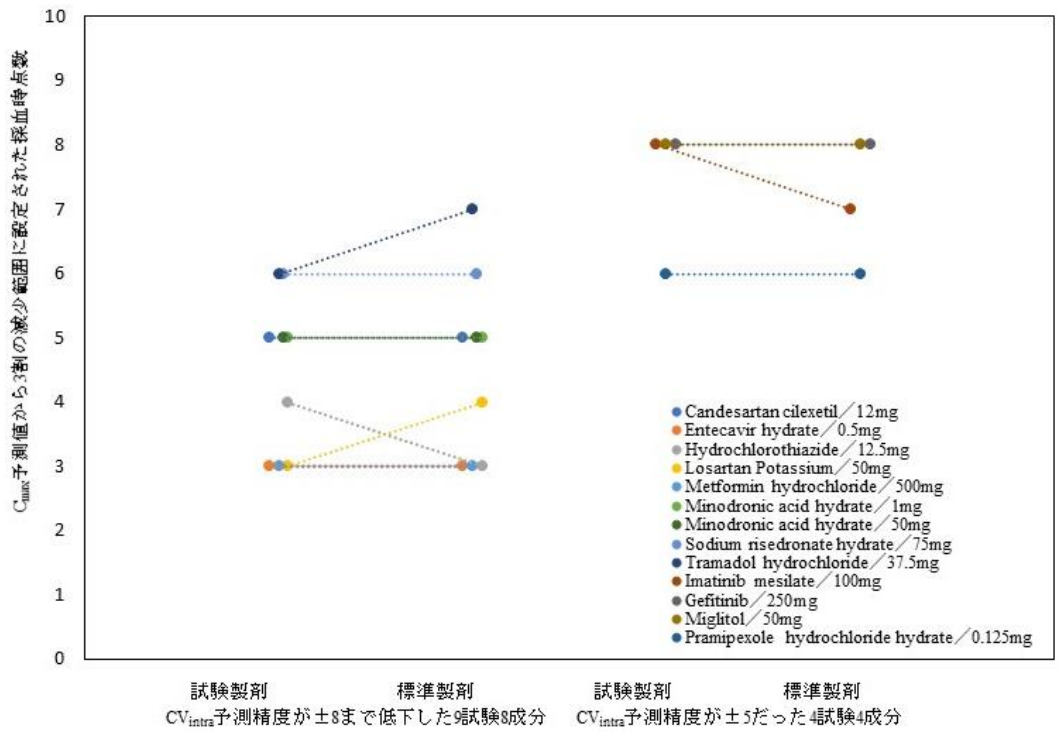


図 1-10. C<sub>max</sub> 予測値から 3 割の減少範囲に設定された各試験の採血時点数 (CV<sub>intra</sub> 予測精度が  $\pm 5$  の試験群と  $\pm 8$  の試験群の比較)

### 1-2-3. AUC の個体内変動の予測式

AUC の  $CV_{intra}$  の主な  $CV_{intra}$  要因の影響を調査するために、目的変数として AUC の  $\ln(CV_{intra})$ 、説明変数候補として  $\ln(CV_{parm})$ 、 $\ln(t_{1/2})$ 、 $\ln(D_0)$  及び BA を用いて重回帰分析を行った結果、説明変数に BA、 $\ln(CV_{parm})$  及び  $\ln(t_{1/2})$  が選択された有意な重回帰式 ( $r=0.7877$ ,  $p<0.001$ ) が得られた (表 1-19 及び表 1-20)。VIF は 10 未満であったが (表 1-20)、説明変数に選択された BA と  $\ln(CV_{parm})$  の間には、かなり負の相関 ( $r=-0.703$ ) が認められた (表 1-21)。また、重回帰式によって得られた  $CV_{intra}$  の残差プロットは、特に 20% 以上の  $CV_{intra}$  観測値を示した 6 試験において正に偏っている傾向を示した (図 1-11)。それらの全てが腎排泄型薬物に分類され、高い親水性とイオン化によって経細胞性輸送が妨げられるため BA が極端に低く、未変化体が尿中へ排泄されるビスホスホネート製剤<sup>22, 34)</sup>の結果であった。また、ビスホスホネート製剤と同様に未変化体のまま尿中排泄される割合が多いその他の腎排泄型薬物 (未変化体尿中排泄率として 70%以上) の 8 試験 [5 成分] (metformin hydrochloride<sup>35)</sup>, hydrochlorothiazide<sup>36)</sup>, L-carbocysteine<sup>37)</sup>, miglitol<sup>38)</sup> and pramipexole hydrochloride hydrate<sup>39)</sup>) についても、 $CV_{intra}$  の残差プロットがほぼ正であり、ビスホスホネート製剤の傾向に近かった。腸管や肝での初回通過効果によって、 $CV_{intra}$  が増加することを考慮すると、薬物消失における代謝の寄与の違いで  $CV_{intra}$  に対する主な  $CV_{intra}$  要因の影響の大きさが変わると考えられた。これらのことより、AUC の  $CV_{intra}$  については、腎排泄型薬物と腎排泄型薬物以外に区別して、重回帰分析を行った。

表 1-19. 重回帰式の分散分析による有意性の検定 (AUC の  $CV_{intra}$  の重回帰分析)

要因	平方和	自由度	平均平方	F 値	P 値
回帰変動	8.3477	3	2.7826	19.6132	$P < 0.001$
誤差変動	5.1074	36	0.1419		
全体変動	13.4550	39			

表 1-20. 重回帰式で選択された目的変数の偏回帰係数の推定値, 有意性の検定結果 (AUC の  $CV_{intra}$  の重回帰分析)

変数	偏回帰係数		t 値	P 値	*: $P < 0.05$ **: $P < 0.01$	単相関	偏相関	VIF
	推定値	標準誤差						
BA	-0.0094	0.0030	-3.1780	0.0030	**	-0.7169	-0.4681	1.9796
$\ln (CV_{parm})$	0.4759	0.1757	2.7089	0.0103	*	0.6911	0.4115	1.9935
$\ln (t_{1/2})$	-0.1299	0.0689	-1.8846	0.0676		-0.1019	-0.2997	1.0163
定数項	1.6588	0.7093	2.3418	0.0248	**			

表 1-21. 目的変数 ( $\ln (CV_{intra})$ ) と説明変数候補 ( $\ln (D_0)$ , BA,  $\ln (CV_{parm})$ ,  $\ln (t_{1/2})$ ) の相関行列 (AUC の  $CV_{intra}$  の重回帰分析)

	$\ln (D_0)$	BA	$\ln (CV_{parm})$	$\ln (t_{1/2})$	$\ln (CV_{intra})$
$\ln (D_0)$	1.000	-0.346	0.267	0.279	0.215
BA	-0.346	1.000	-0.703	-0.095	-0.717
$\ln (CV_{parm})$	0.267	-0.703	1.000	0.126	0.691
$\ln (t_{1/2})$	0.279	-0.095	0.126	1.000	-0.102
$\ln (CV_{intra})$	0.215	-0.717	0.691	-0.102	1.000

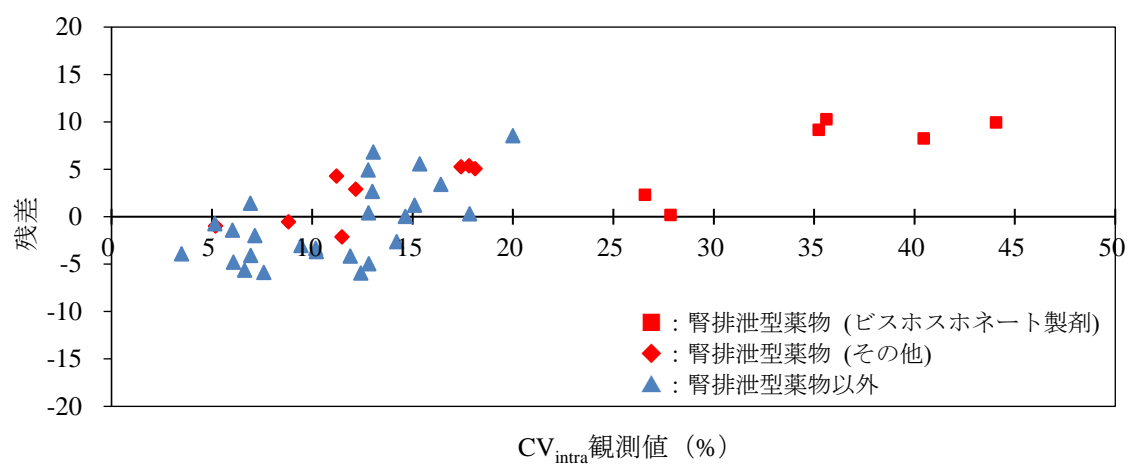


図 1-11. 重回帰式による  $CV_{intra}$  予測値 (%) と  $CV_{intra}$  観測値 (%) の残差プロット (AUC の  $CV_{intra}$  の重回帰分析)

### 1-2-3-1. 腎排泄型薬物

「腎排泄型薬物」の14試験〔7成分〕のAUCの $CV_{intra}$ の複合的要因に対して重回帰分析を行った結果、説明変数に $\ln(D_0)$ 、BA及び $\ln(t_{1/2})$ が選択された有意な重回帰式( $r=0.9739$ ,  $p<0.001$ , 式1-12)が得られた(表1-22及び表1-23)。この予測式において切片が4.1731と大きくなった原因は、目的変数 $\ln(CV_{intra})$ に対して負の相関を示す説明変数(BA,  $\ln(t_{1/2})$ )が多く組み込まれたためと考えられた。

$$\ln(CV_{intra}) = 0.0373\ln(D_0) - 0.0173BA - 0.2622\ln(t_{1/2}) + 4.1731 \quad (\text{式 1-12})$$

得られた重回帰式については、説明変数同士の相関係数が高くなく(表1-24)、VIFが10未満であったことから(表1-23)、説明変数の多重共線性は認められなかった。また、Breusch Pagan検定のP値が0.9803であったことから、分散の不均一性は認められなかった。

各説明変数の偏回帰係数については、次の通り適切に解釈でき、薬物動態学的に妥当であると判断した。1)  $\ln(t_{1/2})$ が減少( $k_{el}$ が増加)する時、一定時間内の血中濃度が変化しやすいため、 $\ln(CV_{intra})$ が増加する。また、偏回帰係数の絶対値が最も大きいことから、 $\ln(t_{1/2})$ が $\ln(CV_{intra})$ に対する最も大きい影響力をもつ。2)  $\ln(D_0)$ が増加(溶解性が減少)する時、溶解後の吸収可能な薬物量の変動しやすいため、 $\ln(CV_{intra})$ が増加する。3) BAが減少する時、吸収率又は初回通過効果回避率の変動しやすくなることから、 $\ln(CV_{intra})$ が増加する。

図1-12に、重回帰式の予測値と観測値の $CV_{intra}$ 残差プロットが全ての結果で観測値(%)=予測値(%) $\pm 5$ として表される良好な関係だったことを示す。この重回帰式についても、 $C_{max}$ の $CV_{intra}$ を推定する場合と同じように、 $CV_{intra}$ 予測値に5を加算することで、腎排泄型薬物のAUCの $CV_{intra}$ を推定するために実際に使用できる。



表 1-22. 重回帰式の分散分析による有意性の検定（腎排泄型薬物の AUC の  $CV_{intra}$  の重回帰分析）

要因	平方和	自由度	平均平方	F 値	P 値
回帰変動	5.0550	3	1.6850	61.3885	$P < 0.001$
誤差変動	0.2745	10	0.0274		
全体変動	5.3294	13			

表 1-23. 重回帰式で選択された目的変数の偏回帰係数の推定値, 有意性の検定結果（腎排泄型薬物の AUC の  $CV_{intra}$  の重回帰分析）

変数	偏回帰係数		t 値	P 値	*: $P < 0.05$ **: $P < 0.01$	単相関	偏相関	VIF
	推定値	標準誤差						
$\ln(D_0)$	0.0373	0.0162	2.2998	0.0443	*	0.5326	0.5882	1.3090
BA	-0.0173	0.0015	-11.3620	$< 0.001$	**	-0.9163	-0.9634	1.4906
$\ln(t_{1/2})$	-0.2622	0.0611	-4.2890	0.0016	**	0.1817	-0.8049	1.3197
定数項	4.1731	0.1498	27.8656	$< 0.001$	**			

表 24. 目的変数 ( $\ln(CV_{intra})$ ) と説明変数候補 ( $\ln(D_0)$ , BA,  $\ln(CV_{parm})$ ,  $\ln(t_{1/2})$ ) の相関行列（腎排泄型薬物の AUC の  $CV_{intra}$  の重回帰分析）

	$\ln(D_0)$	BA	$\ln(CV_{parm})$	$\ln(t_{1/2})$	$\ln(CV_{intra})$
$\ln(D_0)$	1.000	-0.466	0.472	0.341	0.533
BA	-0.466	1.000	-0.977	-0.473	-0.916
$\ln(CV_{parm})$	0.472	-0.977	1.000	0.480	0.889
$\ln(t_{1/2})$	0.341	-0.473	0.480	1.000	0.182
$\ln(CV_{intra})$	0.533	-0.916	0.889	0.182	1.000

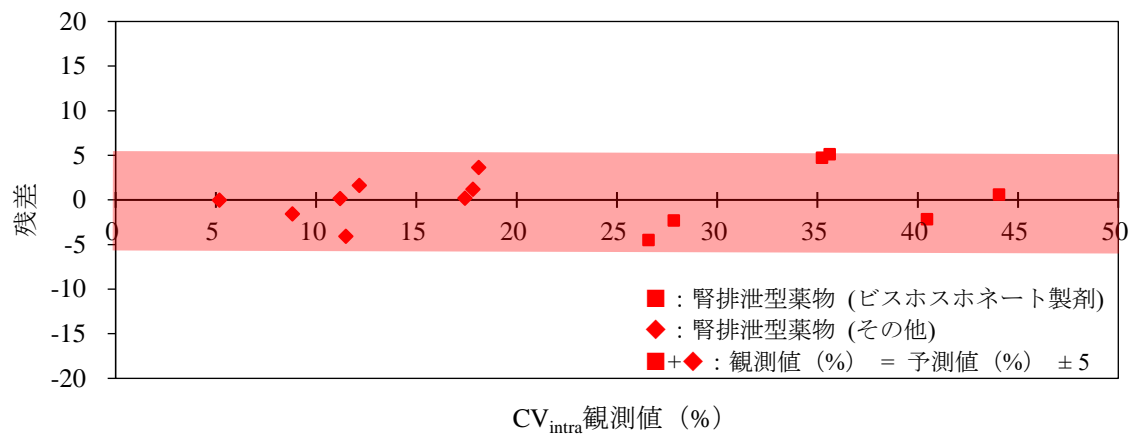


図 1-12. 重回帰式による CV<sub>intra</sub> 予測値 (%) と CV<sub>intra</sub> 観測値 (%) の残差プロット (腎排泄型薬物の AUC の CV<sub>intra</sub> の重回帰分析)

### 1-2-3-2. 腎排泄型薬物以外

「腎排泄型薬物以外」の26試験[16成分]のAUCの $CV_{intra}$ の複合的要因に対して重回帰分析を行った結果、説明変数に $\ln(D_0)$ 及び $\ln(CV_{parm})$ が選択された有意な重回帰式( $r=0.5368$ ,  $p=0.0201$ , 式1-13)が得られた(表1-25及び表1-26)。

$$\ln(CV_{intra}) = 0.0295\ln(D_0) + 0.4234\ln(CV_{parm}) + 0.9867 \quad (\text{式 1-13})$$

得られた重回帰式については、説明変数同士の相関係数が高くなく(表1-27)、VIFが10未満であったことから(表1-26)、説明変数の多重共線性は認められなかった。また、Breusch Pagan検定のP値が0.5218であったことから、分散の不均一性も認められなかった。

各説明変数の偏回帰係数については、次の通り適切に解釈でき、薬物動態学的に妥当であると判断した。1)  $\ln(CV_{parm})$ が増加する時、 $\ln(CV_{intra})$ は $CV_{total}$ の増加によって増加する。また、偏回帰係数の絶対値が最も大きいことから、 $\ln(CV_{parm})$ が $\ln(CV_{intra})$ に対する最も大きい影響力をもつ。2)  $\ln(D_0)$ が増加(溶解性が減少)する時、溶解後の吸収可能な薬物量が変動しやすいため、 $\ln(CV_{intra})$ が増加する。

図1-13に、montelukast sodiumにおける1つの試験結果を除き、 $CV_{intra}$ 残差プロットが良好な精度(観測値(%) = 予測値(%)  $\pm$  5)であったことを示す。Montelukast sodiumにおいて $CV_{intra}$ の予測精度が低下(観測値(%) = 予測値(%) + 8)した要因は、その物理化学的及び薬物動態的の性質によると考えられた。Montelukast sodiumは推定logPが8.79の脂溶性の高い薬物であり、2つのpKa(pKa1 = 2.7及びpKa2 = 5.8)が存在する。水性媒体への溶解度は、胆汁酸塩やレシチンなどの界面活性剤の湿潤及び可溶化効果によって大きく影響される。溶解度はpHにも依存し、薬物が胃腸管を下るに従い、in vivoにおける溶出挙動が変化し、pHが高い腸内で早く溶解することを示唆する。さらに、montelukast sodiumの低いBAは、大きな肝代謝によるものである<sup>40)</sup>。これらの複合効果は、おそらく重回帰式の説明変数 $\ln(D_0)$ の寄与を変化させていると考えられた。

この重回帰式についても、他の重回帰式と同様に、 $CV_{intra}$ 予測値に5を追加することで実際に使用できる。但し、原薬が特異な物理化学的性質を持つmontelukast sodiumの場合、 $CV_{intra}$ 予測値に8を加算することでこの重回帰式を保守的に使用する必要がある。Montelukast sodiumのように複数の酸解離定数やpH依存的な溶解度を持つ他の薬物のデータを蓄積することで、この重回帰式の汎用性を拡大することが今後の課題である。

これらの3つの重回帰式(式1-7, 式1-12及び式1-13)を用いた $CV_{intra}$ 予測値と $CV_{intra}$ 観測値の間には, 良好な相関関係が観察された(図1-14). 全ての種類の薬物に対応した $C_{max}$ 及び腎排泄型薬物のAUCに関する決定係数( $R^2$ )は0.8以上であり, 非常に高い相関関係があった(図1-14のa及びb). 一方で,  $CV_{intra}$ 観測値が20%未満に局所的に分布していたため, 腎排泄型薬物以外のAUCに関する相関は低かった(図1-14のc). ただし, 実際の精度は, 他の重回帰式と同様に観測値(%)=予測値(%) $\pm 5$ であった.

以上より, この研究で得られた3つの重回帰式について, 特異的な $CV_{intra}$ 要因を含まない即放性経口固形製剤の $CV_{intra}$ を予測するために実用可能と判断した. なお, この研究では, 解析対象が限定されているため, 将来的にはさらに蓄積したデータによって予測式を更新していき, その精度や汎用性を高めていく必要がある. したがって, 予測式作成の方法論の有用性は変わらないと考えるが, この研究で得られた $CV_{intra}$ 予測式は今後変わり得る可能性があることに留意が必要である.

表 1-25. 重回帰式の分散分析による有意性の検定（腎排泄型薬物以外の AUC の CV<sub>intra</sub> の重回帰分析）

要因	平方和	自由度	平均平方	F 値	P 値
回帰変動	1.3681	2	0.6840	4.6558	0.0201
誤差変動	3.3792	23	0.1469		
全体変動	4.7473	25			

表 1-26. 重回帰式で選択された目的変数の偏回帰係数の推定値，有意性の検定結果（腎排泄型薬物以外の AUC の CV<sub>intra</sub> の重回帰分析）

変数	偏回帰係数		t 値	P 値	*:P<0.05 **:P<0.01	単相関	偏相関	VIF
	推定値	標準誤差						
ln (D <sub>0</sub> )	0.0295	0.0204	1.4487	0.1609		0.3793	0.2892	1.0890
ln (CV <sub>parm</sub> )	0.4234	0.1961	2.1593	0.0415	*	0.4725	0.4106	1.0890
定数項	0.9867	0.6589	1.4974	0.1479				

表 1-27. 目的変数（ln (CV<sub>intra</sub>)）と説明変数候補（ln (D<sub>0</sub>), BA, ln (CV<sub>parm</sub>), ln (t<sub>1/2</sub>)) の相関行列（腎排泄型薬物以外の AUC の CV<sub>intra</sub> の重回帰分析）

	ln (D <sub>0</sub> )	BA	ln (CV <sub>parm</sub> )	ln (t <sub>1/2</sub> )	ln (CV <sub>intra</sub> )
ln (D <sub>0</sub> )	1.000	-0.519	0.286	0.186	0.379
BA	-0.519	1.000	-0.315	0.072	-0.389
ln (CV <sub>parm</sub> )	0.286	-0.315	1.000	-0.033	0.472
ln (t <sub>1/2</sub> )	0.186	0.072	-0.033	1.000	-0.110
ln (CV <sub>intra</sub> )	0.379	-0.389	0.472	-0.110	1.000

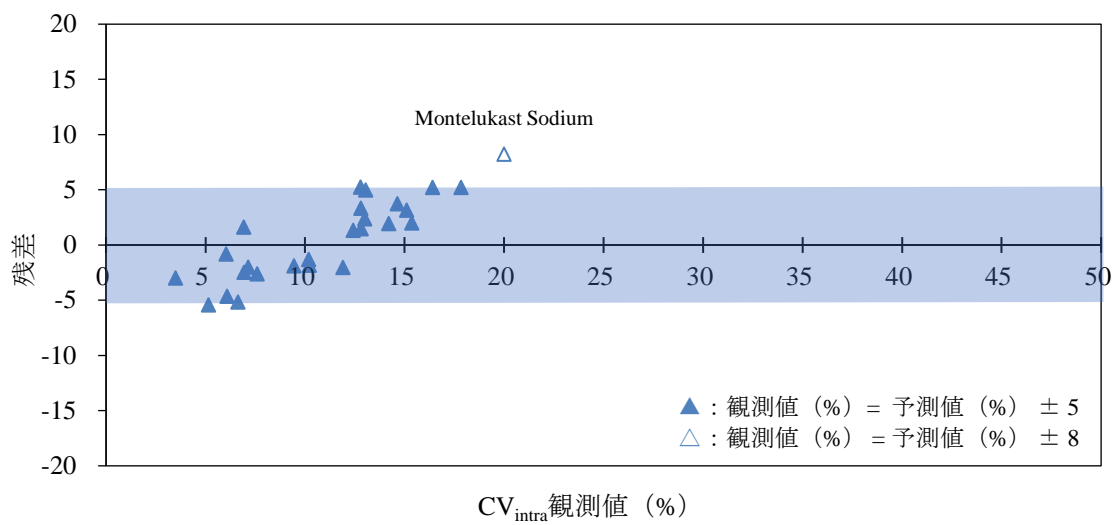


図 1-13. 重回帰式による CV<sub>intra</sub> 予測値 (%) と CV<sub>intra</sub> 観測値 (%) の残差プロット (腎排泄型薬物以外の AUC の CV<sub>intra</sub> の重回帰分析)

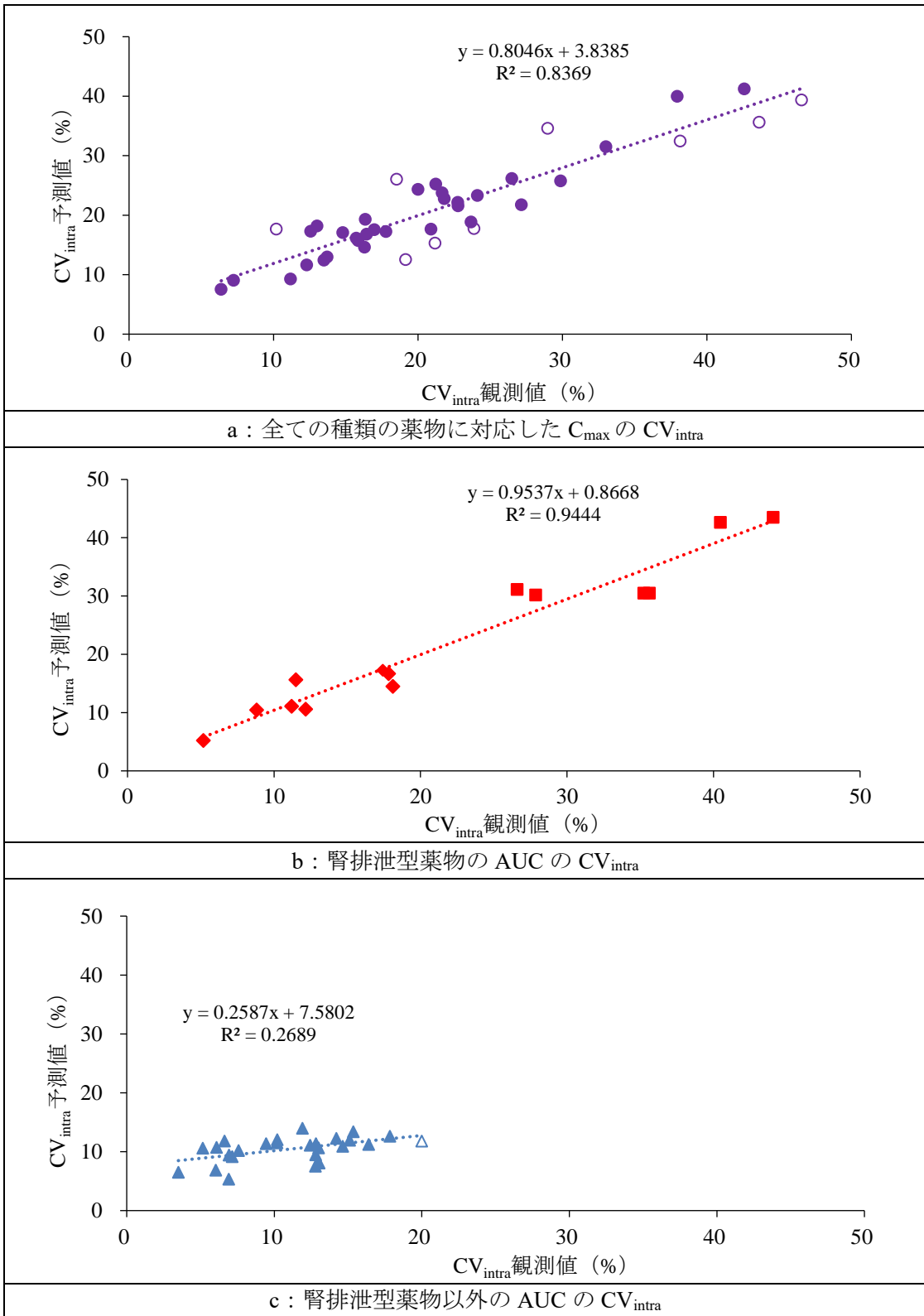


図 1-14. 重回帰式による  $CV_{intra}$  予測値及び  $CV_{intra}$  観測値の相関関係

### 1-3. 主な個体内変動要因以外のその他の要因の探索

重回帰分析の対象とした主な  $CV_{intra}$  要因は、一般的な薬物動態学的パラメータ ( $CV_{parm}$ ,  $t_{1/2}$ , BA) や溶解度 ( $D_0$ ) であり相対比較しやすい。しかしながら、 $CV_{intra}$  要因には、薬物特異的なものも考えられた。ここでは、主な  $CV_{intra}$  要因としなかった他の要因について考察した結果を示す。

#### 1-3-1. 特異的な個体内変動要因による重回帰式への影響

データベースの 10 試験 [5 成分] において、4 つの特異的な  $CV_{intra}$  要因が次の通り認められた。1) acetaminophen における胃内容排泄速度の変動<sup>41, 42)</sup>、2) silodosin におけるクリアランス及び見かけの分布容積の共変量である C 反応性タンパク質 (CRP) の変動<sup>43)</sup>、3) olopatadine hydrochloride における OD 錠を水なしで投与した時の吸収挙動の変動<sup>44)</sup>、4) clopidogrel sulfate<sup>45)</sup> と paroxetine hydrochloride hydrate<sup>46, 47)</sup> における代謝酵素の遺伝子多型を有する被験者の混在。

これらの特異的な  $CV_{intra}$  要因が影響した acetaminophen (3 試験), silodosin (1 試験, 予試験のみ), olopatadine hydrochloride (水なしの OD 錠, 1 試験), clopidogrel sulfate (3 試験) 及び paroxetine hydrochloride hydrate (2 試験) について、本重回帰式 (式 1-7, 式 1-12 及び式 1-13) の適用結果を表 1-28 に示した。

Acetaminophen については、 $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  観測値は  $CV_{intra}$  予測値より 5.38~17.13% 大きく、AUC の  $CV_{intra}$  観測値はいずれも  $CV_{intra}$  予測値より 5% 程度小さかった。Acetaminophen の薬物動態に関しては、胃内容排泄が遅延すると、総吸収量に変化なく、吸収速度が低下することが報告されている<sup>48)</sup>。重回帰式への適用結果は、胃内容排泄速度の変動が  $C_{max}$  を変化させるが、AUC にはほぼ影響しない特異的な要因となったことを示唆しており、この報告内容に一致した。

Silodosin については、 $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  観測値が  $CV_{intra}$  予測値より 9.02% 大きく、AUC の  $CV_{intra}$  観測値も  $CV_{intra}$  予測値より 6.57% 大きかった。これはおそらく、投与期間中のシロドシンの経口クリアランスと見かけの分布容積の共変量である CRP の変動が原因である<sup>43)</sup>。実際に、この試験では、CRP 上昇に伴う薬物動態の変動が示唆された 2 名の被験者が認められており、Smirnov-Grubbs 棄却検定 (両側有意水準 0.05) でも除外された。なお、該当被験者 2 例を除外した時の  $CV_{intra}$  観測値は、 $C_{max}$  で 33.81%、AUC で 11.12% となり、 $CV_{intra}$  予測値の精度範囲内 ( $\pm 5$ ) に収まった。

水なしで投与した olopatadine hydrochloride OD 錠については、 $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  観測値は  $CV_{intra}$  予測値より 10.47% 大きくなったが、AUC の  $CV_{intra}$  観測値は  $CV_{intra}$  予測値より 4.04% 小さく、重回帰式の  $CV_{intra}$  の予測精度範囲内であった。この結果は、投与方法の違い (水で服用又は水なしで服用) が初期溶出速度のみに影響をもたらし、 $C_{max}$  の特異的な要因となったと考えられた。

代謝酵素の遺伝子多型を分離しなかった clopidogrel sulfate<sup>45)</sup> 及び paroxetine hydrochloride



hydrate<sup>46,47)</sup>については、 $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  観測値は  $CV_{intra}$  予測値より 13.79~112.37%小さく、重回帰式の  $CV_{intra}$  の予測精度範囲から著しく外れた。また、AUC の  $CV_{intra}$  観測値も  $CV_{intra}$  予測値から最大で 8.89%乖離しており、 $CV_{intra}$  の予測精度範囲外であった。その原因について、代謝酵素の遺伝子多型を有する被験者が混在することにより、 $C_{max}$  及び AUC の対数値分布が複峰性を示し、その正規性が低下していた (図 1-15 及び図 1-16)。この結果は、 $C_{max}$  及び AUC の  $CV_{parm}$  が大きくなることによって、 $CV_{intra}$  予測精度が低下したことを示唆した。特に、 $C_{max}$  の  $CV_{parm}$  は、clopidogrel sulfate で 108.47~189.29%、paroxetine hydrochloride hydrate で 69.35~97.52%であり、 $CV_{intra}$  予測値を過剰に見積もる要因となった。これらの値を重回帰分析の解析対象となった 40 試験 [23 成分] の  $\ln(CV_{parm})$  と  $\ln(CV_{intra})$  の単相関に照らし合わせると、clopidogrel sulfate (3 試験) 及び paroxetine hydrochloride hydrate (2 試験) の結果が他のデータから離れて分布していた (図 1-17)。

以上より、重回帰式の  $CV_{intra}$  の予測精度は、特異的な  $CV_{intra}$  要因によって下がる事が確認された。したがって、本重回帰式の使用にあたっては、薬物ごとの動態特性を十分に理解して、特異的な  $CV_{intra}$  要因が存在しないことを事前に確認しなければならない。この研究で確認された特異的な  $CV_{intra}$  要因の機序を考慮すると、臨床検査値や代謝酵素の遺伝子多型等の薬物動態の共変量となる要因については、他の薬物においても特異的な要因となる可能性が考えられるので、十分に注意すべきである。

表 1-28. 特異的な要因が CV<sub>intra</sub> に影響していると判断した試験に対し CV<sub>intra</sub> の重回帰式を用いた観測値と予測値の残差の確認結果

特異的な要因	Compound	Strength (mg)	Study	Parameter	観測値	予測値	残差
胃内容排泄速度の変動	Acetaminophen	325	Pilot	C <sub>max</sub>	45.02%	27.89%	17.13%
				AUC	6.08%	11.78%	-5.70%
			Main	C <sub>max</sub>	27.61%	22.23%	5.38%
				AUC	6.30%	12.02%	-5.73%
			Second main	C <sub>max</sub>	35.91%	26.89%	9.02%
				AUC	5.37%	11.20%	-5.82%
共変量 CRP の変動	Silodosin	4	Pilot	C <sub>max</sub>	40.29%	30.33%	9.97%
				AUC	20.89%	14.32%	6.57%
水なしで服用	Olopatadine hydrochloride (OD 錠)	5	Main (waterless)	C <sub>max</sub>	26.68%	16.21%	10.47%
				AUC	5.26%	9.30%	-4.04%
代謝酵素の遺伝子多型を有する被験者の混在	Clopidogrel sulfate	25	Pilot	C <sub>max</sub>	23.15%	87.58%	-64.43%
				AUC	30.47%	21.7%	8.77%
	75	Pilot	C <sub>max</sub>	19.47%	131.84%	-112.37%	
			AUC	19.38%	22.07%	-2.69%	
	Paroxetine hydrochloride hydrate	10	Pilot	C <sub>max</sub>	30.98%	47.37%	-16.39%
				AUC	26.74%	17.85%	8.89%
20	Pilot	C <sub>max</sub>	27.89%	47.46%	-19.57%		
		AUC	23.15%	17.88%	5.27%		
20	Pilot	C <sub>max</sub>	21.73%	35.52%	-13.79%		
		AUC	19.76%	16.01%	3.75%		

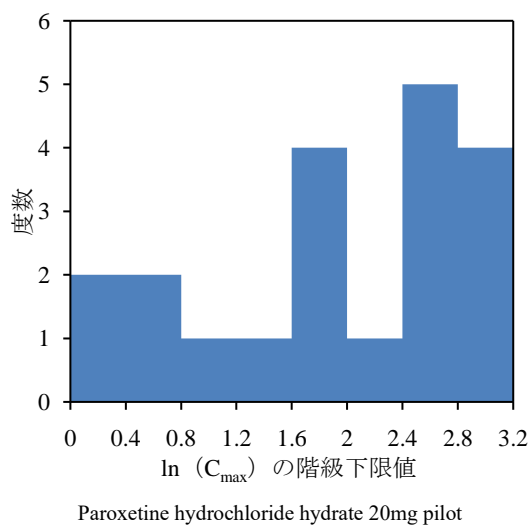
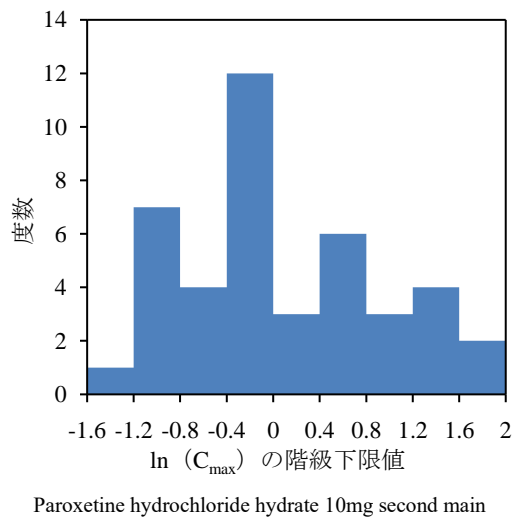
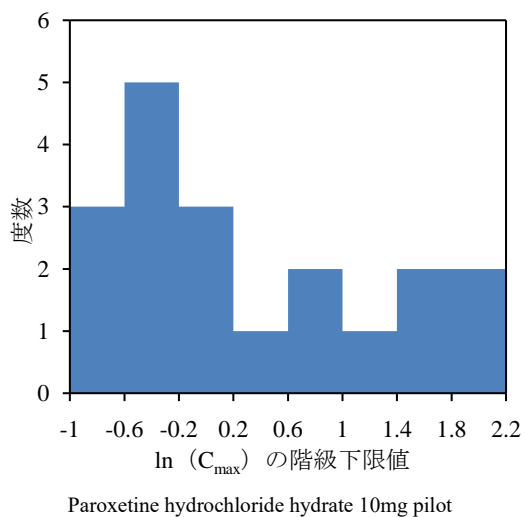
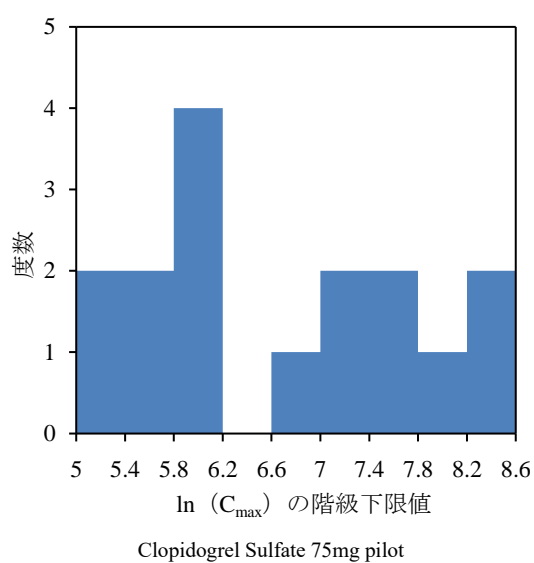
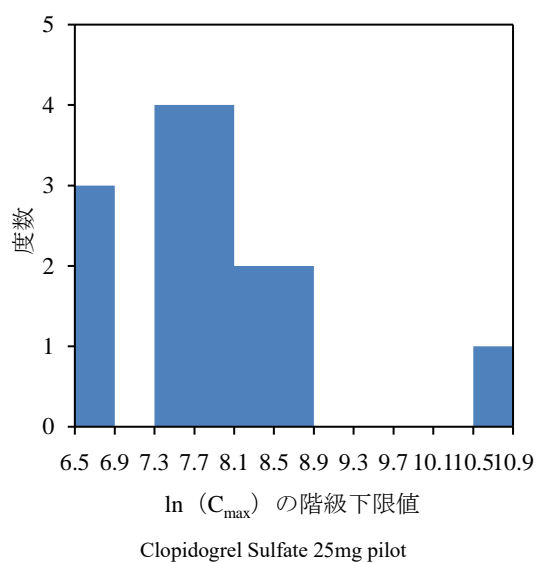


図 1-15. 標準製剤の ln(C<sub>max</sub>) のヒストグラム

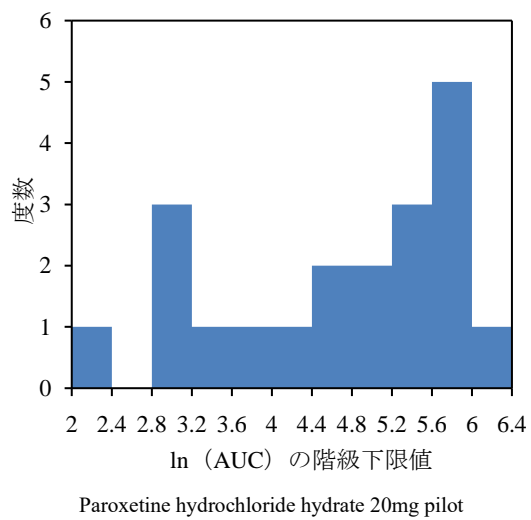
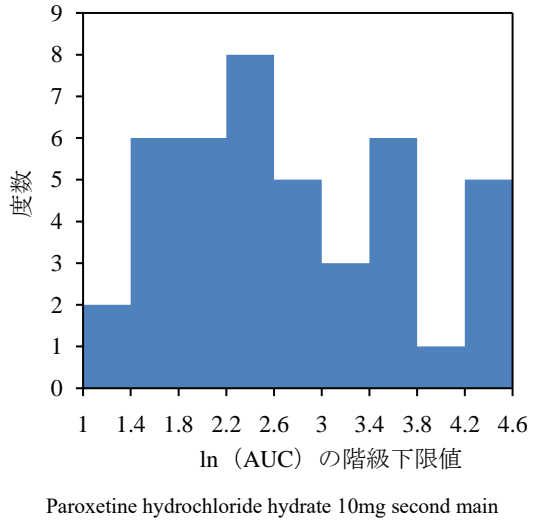
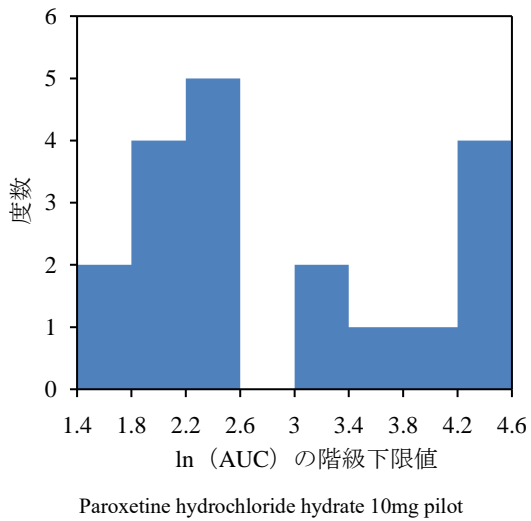
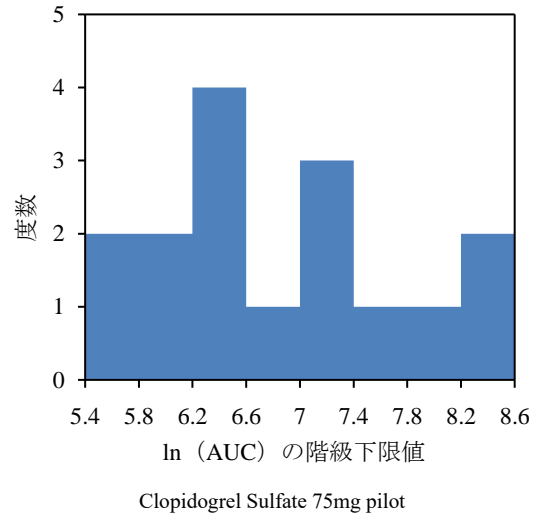
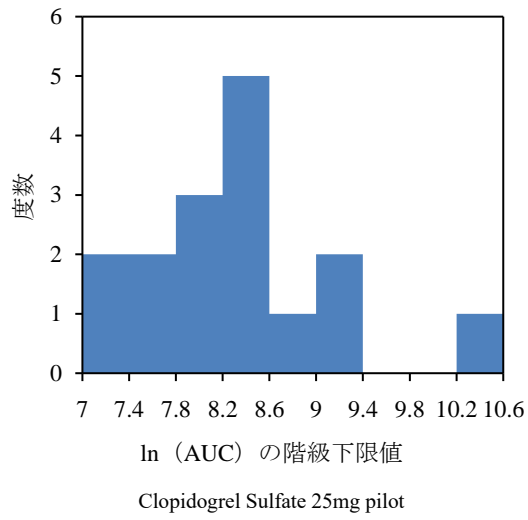


図 1-16. 標準製剤の ln (AUC) のヒストグラム

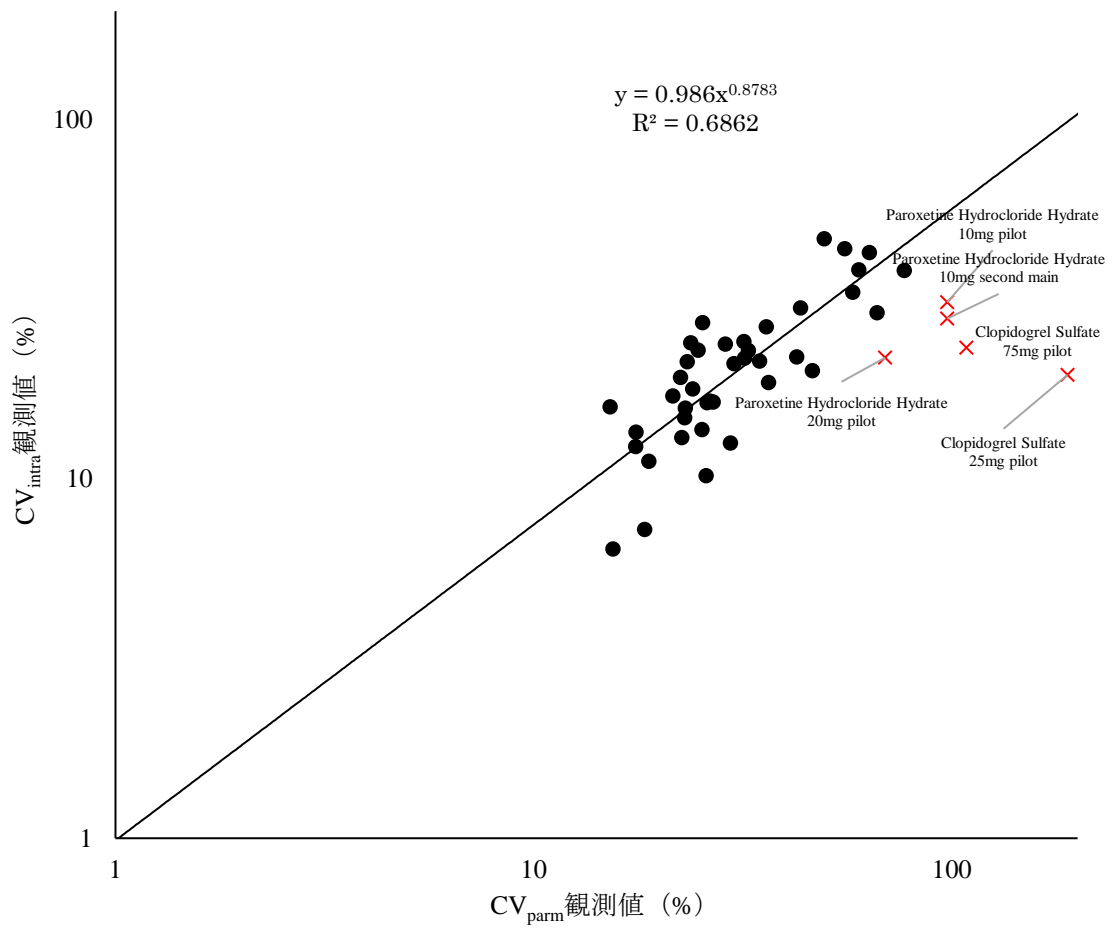


図 1-17. C<sub>max</sub> に関する ln (CV<sub>parm</sub>) と ln (CV<sub>intra</sub>) の相関

### 1-3-2. Ezetimibe 製剤の生物学的同等性試験結果を用いた個体内変動要因等の探索

Ezetimibe製剤のBE試験の結果を用いて、腸肝循環による再吸収が $CV_{intra}$ 要因になる可能性を探索した。さらに、この試験の $C_{max}$ 付近の採血時点を意図的に減らした仮想的な状況を作製し、 $C_{max}$ 付近の採血時点の不足によるBE評価への影響を検証した。

Ezetimibe は、食事及び胆汁コレステロールの腸内取り込みを阻害する最初の脂質低下薬であり、単独、又はスタチン系やフェノフィブラートなどの他の脂質低下薬と組み合わせて1日1回経口投与される<sup>17)</sup>。Ezetimibe は、腸壁と肝臓の初回通過効果でグルクロニド抱合された ezetimibe glucuronide<sup>24)</sup>とともに、小腸のコレステロールトランスポーター Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) に結合してコレステロールの取り込みを阻害する<sup>49-51)</sup>。NPC1L1 に対する結合親和性 Ki (平均値±標準偏差) は、ezetimibe glucuronide で  $660\pm 190$  nM, ezetimibe で  $1590\pm 200$  nM であり、ezetimibe 及び ezetimibe glucuronide の両方が活性体だが、ezetimibe glucuronide の方が強力である<sup>50)</sup>。Ezetimibe 及び ezetimibe glucuronide は血漿中にかなり存在し、毛細胆管膜に局在する肝 NPC1L1 にも作用する可能性があるため、ezetimibe は小腸を薬効発現部位とする薬物だが厳密には非吸収性薬物の基準を満たさない<sup>52)</sup>。

Ezetimibeは腸細胞に急速に吸収され、そこでウリジン5-二リン酸-グルクロノシルトランスフェラーゼUGTアイソザイムによって部分的にezetimibe glucuronideになる。Ezetimibe及びezetimibe glucuronideの両方が肝臓に入り、そこでさらにグルクロン酸抱合が起こる。Ezetimibeの代謝に関与するUGTアイソザイムはUGT1A1, UGT1A3, UGTB27及びUGT2B15である<sup>53)</sup>。健康成人を対象に $[^{14}C]$ -放射性標識のezetimibe 20mgを経口投与したとき、投与後0.5時間の総血漿放射能物質の割合は、ezetimibe glucuronideで約90%であったが、ezetimibeで5%未満であったと報告されている<sup>54)</sup>。Ezetimibe glucuronideと残りのezetimibeは胆汁とともに排泄されて腸へ戻る<sup>51, 52)</sup>。腸内へ戻ったezetimibe glucuronideは、腸内細菌の $\beta$ -グルクロニダーゼによって脱抱合され、ezetimibeとして再吸収される。ezetimibeは腸肝循環を介して作用部位に繰り返し送達されるため、ezetimibe及びezetimibe glucuronideの両方の血漿中薬物濃度推移に複数のピークが認められる。このezetimibe及びezetimibe glucuronideの複雑な薬物動態は、腸肝循環を仮定した共同母集団薬物動態モデル解析でも説明されている<sup>55)</sup>。日本人健康成人男性20例を対象にezetimibe 10mgを空腹時単回経口投与した薬物動態試験では、17/20例のezetimibeの $C_{max}$ が腸肝循環による再吸収ピークであったとも報告されている<sup>56)</sup>。これらの結果は、吸収速度の指標であるezetimibeの $C_{max}$ が腸肝循環による再吸収に依存することを示唆する。

### 1-3-2-1. 生物学的同等性試験計画

日本人健康成人男性24例を対象にして、10時間以上の絶食後に水150mLでゼチーア錠10mg（標準製剤、Merk Sharp and Dohme社）又はその後発医薬品として開発したエゼチミブ錠10mg「JG」（試験製剤、日本ジェネリック株式会社）を空腹時単回経口投与したBE試験において、両剤のBEを評価した。作用発現部位である腸細胞の濃度の代用として血漿中薬物濃度を考慮すると、低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）の15%以上を削減するには、患者は15ng/mLを超える総ezetimibeトラフ濃度を維持する必要があると報告されている<sup>57)</sup>。さらに、最近のデータでは、ezetimibe及びezetimibe glucuronideが肝細胞に発現するNPC1L1に対しても抑制効果を発揮して、胆汁コレステロールの再吸収を減少させる可能性があることも示唆されている<sup>51, 52, 58)</sup>。これらのことを考慮して、試験製剤と標準製剤のBEを評価するために、総ezetimibe、ezetimibe glucuronide及びezetimibeの $C_{max}$ 及びAUCを用いた。

BE試験は非盲検2×2クロスオーバー法で実施され、休薬期間は第I期治験薬投与から10日間以上に設定した。採血時点は、治験薬投与前、投与後0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 24, 36, 48及び72時間に設定した。食事時間は治験薬投与後4, 10, 24, 28, 34, 48, 52, 58及び72時間に設定し、採血時間と食事時間が重なる場合には、採血後に食事を摂らせた。

総ezetimibe、ezetimibe glucuronide及びezetimibeの薬物動態パラメータは、Phoenix WinNonlin v.6.4（Pharsight）のノンコンパートメント解析を用いて推定した。AUCの計算方法は直線台形法を選択した。両剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあるときに、試験製剤と標準製剤は同等と判断した。

### 1-3-2-2. 生物学的同等性評価結果

24人の日本人健康成人男性が登録され、中止することなく完了し、薬物動態の解析対象となった。各被験者の $t_{max}$ の範囲は、総ezetimibeで0.5-3.0h、ezetimibe glucuronideで0.5-3.0h、ezetimibeで0.5-12hであった。全ての被験者の総ezetimibe、ezetimibe glucuronide及びezetimibeについて、採血時点はBEガイドラインで定められている基準「投与直前に1点、 $C_{max}$ に達するまで1点、 $C_{max}$ 付近に2点、消失過程に3点の計7点以上」を満たした<sup>1)</sup>。第Ⅱ期治験薬投与前の総ezetimibe、ezetimibe glucuronide及びezetimibeは全ての被験者で定量下限未満であり、持越し効果は認められなかった。さらに、試験製剤及び標準製剤の $AUC_{72}/AUC_{inf}$ は、総ezetimibe、ezetimibe glucuronide及びezetimibeのいずれにおいても80%以上であり、設定した採血時点で得られた結果において製剤の吸収量がAUCに反映されていることを示した。これらより、治験計画の妥当性が確認されたため、試験製剤と標準製剤のBEを評価した。

総ezetimibe、ezetimibe glucuronide及びezetimibeの平均血漿中薬物濃度推移を図1-18に示す。Eezetimibeの再吸収ピークは、製剤溶出後の初回吸収ピークを上回った。試験製剤の血漿中薬物濃度推移は、総ezetimibe、ezetimibe glucuronide及びezetimibeにおいて、腸肝循環による再吸収ピークを含めて標準製剤の血漿中薬物濃度推移と一致した。

試験製剤と標準製剤の薬物動態パラメータを表1-29に要約する。Ezetimibe glucuronideの $C_{max}$ 、 $AUC_{72}$ 及び $AUC_{inf}$ は、ezetimibeのそれらよりそれぞれ約16倍、約7倍及び約7倍高かった。Ezetimibe glucuronideが血漿中総ezetimibeの大部分を占めることが確認された。試験製剤投与24例中18例、標準製剤投与後24例中15例のezetimibeの $C_{max}$ は胆汁排泄後の再吸収ピークであり、腸肝循環が薬物動態に大きな影響を与えていることを示した。

この試験のBE評価の結果を表1-29に示す。総ezetimibe、ezetimibe glucuronide及びezetimibeについて、 $C_{max}$ 、 $AUC_{72}$ 及び $AUC_{inf}$ の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、BE判定基準( $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ )内であり、試験製剤が標準製剤と同等であることを示した。 $C_{max}$ 、 $AUC_{72}$ 及び $AUC_{inf}$ の $CV_{intra}$ は、総ezetimibeでそれぞれ18.57%、12.84%及び20.25%、ezetimibe glucuronideでそれぞれ18.32%、12.98%及び19.78%、ezetimibeでそれぞれ32.82%、15.56%及び17.36%であった。Ezetimibeの $C_{max}$ の $CV_{intra}$ が高い原因は、おそらく大きな初回通過効果やezetimibeが難溶解性薬物であるためと考えられた。



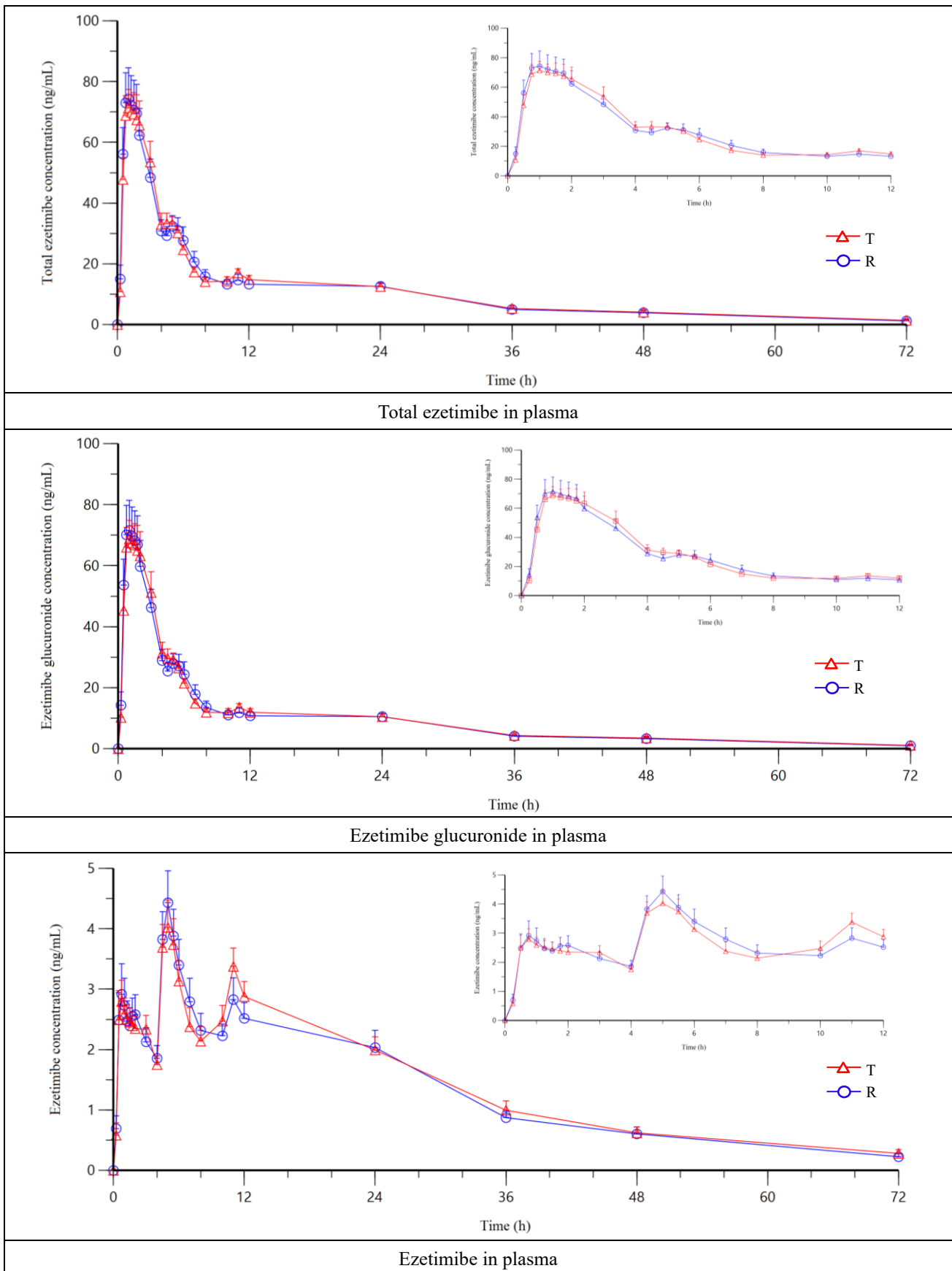


図 1-18. 24 例の日本人健康成人男性を対象に ezetimibe 10mg 錠を空腹時経口単回投与後の ezetimibe 及び ezetimibe glucuronide の平均血漿中薬物濃度プロファイル

T : 試験製剤, R : 標準製剤, エラーバー : 標準誤差, 右上挿入図 : 投与後 12 時間までの拡大図

表 1-29. 試験製剤と標準製剤の薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差, n = 24)

Analyte	Pharmacokinetic parameter	Test	Reference	Difference between two formulations		CV <sub>intra</sub> (%)	Power (%)
				PE <sup>b</sup>	90% CI <sup>c</sup>		
Total ezetimibe	C <sub>max</sub> (ng/mL)	92.5 ± 37.3	97.3 ± 49.7	log(0.9881)	log(0.9019)–log(1.0825)	18.57	97.6
	AUC <sub>72</sub> (ng h/mL)	765 ± 296	746 ± 328	log(1.0418)	log(0.9778)–log(1.1100)	12.84	99.8
	AUC <sub>inf</sub> (ng h/mL)	832 ± 379	857 ± 493	log(1.0109)	log(0.9152)–log(1.1165)	20.25	95.2
	t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	1.00 (0.50–3.00)	1.13 (0.50–3.00)	–	–	–	–
	t <sub>1/2</sub> (h)	15.70 ± 12.64	21.93 ± 33.88	–	–	–	–
Ezetimibe glucuronide	C <sub>max</sub> (ng/mL)	89.0 ± 37.1	93.5 ± 48.5	log(0.9883)	log(0.9032)–log(1.0815)	18.32	97.9
	AUC <sub>72</sub> (ng h/mL)	666 ± 280	651 ± 307	log(1.0389)	log(0.9744)–log(1.1076)	12.98	99.8
	AUC <sub>inf</sub> (ng h/mL)	736 ± 346	771 ± 439	log(0.9910)	log(0.8993)–log(1.0921)	19.78	96.1
	t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	1.00 (0.50–3.00)	1.13 (0.50–3.00)	–	–	–	–
	t <sub>1/2</sub> (h)	18.51 ± 11.24	26.83 ± 31.62	–	–	–	–
Ezetimibe	C <sub>max</sub> (ng/mL)	5.70 ± 2.03	5.98 ± 2.40	log(0.9779)	log(0.8345)–log(1.1459)	32.82	49.7
	AUC <sub>72</sub> (ng h/mL)	99 ± 41	95 ± 43	log(1.0502)	log(0.9727)–log(1.1339)	15.56	98.0
	AUC <sub>inf</sub> (ng h/mL)	107 ± 47	103 ± 48	log(1.0476)	log(0.9619)–log(1.1410)	17.36	95.8
	t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	5.00 (0.50–12.00)	4.75 (0.50–7.00)	–	–	–	–
	t <sub>1/2</sub> (h)	16.92 ± 7.65	17.47 ± 8.52	–	–	–	–

<sup>a</sup>Median (minimum–maximum)

<sup>b</sup>Point estimate

<sup>c</sup>90% confidence interval

### 1-3-2-3. 個体内変動要因としての腸肝循環による再吸収の影響性

興味深いことに、ezetimibeの $C_{max}$ のほとんどは製剤溶出後の初回吸収ピークではなく腸肝循環を介した再吸収ピークであった。前述した通り、ezetimibeは製剤溶出後吸収され、腸管及び肝臓の初回通過効果で速やかにezetimibe glucuronideに代謝される。Ezetimibe glucuronideは胆嚢に蓄積され、摂食時の胆汁排泄とともに消化管へ排泄され、腸内細菌による脱抱合後にezetimibeとして再吸収される。初回吸収時と再吸収時の吸収プロセスの違いを考慮すると、再吸収の回数に応じて、製剤のバイオアベイラビリティが薬物動態に反映し難いかもしれない。腸肝循環による再吸収が $C_{max}$ の特異的な $CV_{intra}$ 要因になる可能性すら懸念される。そこで、薬物動態における腸肝循環の影響を除外することによってバイオアベイラビリティの差を慎重に考察し、さらにその時の $CV_{intra}$ を評価した。

具体的には、腸肝循環の影響がない昼食前（胆汁排泄前）までの時間（治験薬投与後4時間まで）の血漿中総ezetimibe濃度、ezetimibe glucuronide濃度及びezetimibe濃度を用いた薬物動態パラメータを評価した。投与前から投与後4時間までの $C_{max}$ とAUCは、それぞれ $C_{max4}$ とAUC<sub>4</sub>と定義した。

総ezetimibe、ezetimibe glucuronide及びezetimibeについて、 $C_{max4}$ 及びAUC<sub>4</sub>を用いて計算した試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差、それらの90%信頼区間並びに $CV_{intra}$ を表1-30に示す。AUC<sub>4</sub>及び $C_{max4}$ の試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、総ezetimibe、ezetimibe glucuronide及びezetimibeのいずれにおいてもBEの判定基準内であり、2つの製剤のバイオアベイラビリティが同等であることを支持した。 $C_{max4}$ 及びAUC<sub>4</sub>の $CV_{intra}$ は、総ezetimibeで18.57%及び12.23%、ezetimibe glucuronideで18.32%及び11.93%、ezetimibeで31.86%及び25.80%であった。これらの $CV_{intra}$ は、ezetimibeのAUC<sub>4</sub>の $CV_{intra}$ を除いて72時間までの結果と同様であった。EzetimibeのAUC<sub>4</sub>の $CV_{intra}$ はAUC<sub>72</sub>の $CV_{intra}$ より10%以上高くなった。それにもかかわらず、ezetimibe glucuronide及びezetimibeの両方の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもBE判定基準を満たした。EzetimibeにおいてAUC<sub>4</sub>の $CV_{intra}$ がAUC<sub>72</sub>の $CV_{intra}$ より大きくなった理由は、AUC<sub>4</sub>がAUC<sub>72</sub>の約1/10であり吸収量の僅かしか反映していないためであり、腸肝循環に起因したものではないと考えられた。 $C_{max}$ 及び $C_{max4}$ の $CV_{intra}$ は、総ezetimibe、ezetimibe glucuronide及びezetimibeでほぼ同様であったことから、ezetimibeにおける腸肝循環の再吸収は $C_{max}$ の特異的な $CV_{intra}$ 要因にならないことが確認された。

表 1-30. 投与後 4 時間までの試験製剤と標準製剤の薬物動態パラメータの幾何平均, 幾何平均比, その 90%信頼区間及び個体内変動係数(n = 24)

Analyte	Pharmacokinetic parameter	Test	Reference	Difference between two formulations		CV <sub>intra</sub> (%)	Power (%)
				PE <sup>a</sup>	90% CI <sup>b</sup>		
Total	C <sub>max4</sub> (ng/mL)	92.5 ± 37.3	97.3 ± 49.7	log(0.9881)	log(0.9019)–log(1.0825)	18.57	97.6
ezetimibe	AUC <sub>4</sub> (ng h/mL)	212 ± 97	210 ± 116	log(1.0465)	log(0.9851)–log(1.1116)	12.23	99.9
Ezetimibe	C <sub>max4</sub> (ng/mL)	89.0 ± 37.1	93.5 ± 48.5	log(0.9883)	log(0.9032)–log(1.0815)	18.32	97.9
glucuronide	AUC <sub>4</sub> (ng h/mL)	204 ± 96	202 ± 114	log(1.0472)	log(0.9873)–log(1.1108)	11.93	99.9
Ezetimibe	C <sub>max4</sub> (ng/mL)	3.77 ± 1.95	4.12 ± 2.55	log(0.9790)	log(0.8392)–log(1.1421)	31.86	53.6
	AUC <sub>4</sub> (ng h/mL)	8.6 ± 3.4	8.7 ± 4.5	log(1.0555)	log(0.9307)–log(1.1970)	25.80	69.2

<sup>a</sup>Point estimate

<sup>b</sup>90% confidence interval

#### 1-3-2-4. $C_{max}$ 付近の採血時点による生物学的同等性評価への影響性

1-2-1 では、 $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  の予測式の精度を低下させる要因として、 $C_{max}$  付近の採血時点の不足が考えられた。そこで、ezetimibe 製剤の BE 試験を用いて  $C_{max}$  付近の採血時点を意図的に減らした結果を作り出すことで、 $C_{max}$  付近の採血時点の不足による  $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  及び対数値の平均値の差への影響を検証した。

$t_{max}$  が総 ezetimibe 及び ezetimibe glucuronide で 0.50–3.00 時間、ezetimibe で 0.50–12.00 時間であったことより、治験薬投与後 12 時間までの範囲において採血時点を徐々に減らした検証データを作製した（検証①：18 時点、検証②：13 時点、検証③：12 時点、検証④：10 時点）。その後、それぞれの検証データを用いて  $C_{max}$  の対数値の平均値の差及びその 90%信頼区間、並びに  $CV_{intra}$  を算出し、実際の結果と比較評価した。表 1-31 に検証データ別の具体的な採血時点及び  $C_{max}$  の BE 評価結果を示す。

検証①において、総 ezetimibe 及び ezetimibe glucuronide の  $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  は、それぞれ 19.08% 及び 18.82% であり、実際の結果（18.57% 及び 18.32%）とほぼ一致した。一方で、ezetimibe の  $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  は 28.36% であり、実際の結果（32.82%）と比べて小さくなった。 $C_{max}$  付近の採血時点の不足によって  $CV_{intra}$  が小さくなる可能性は、 $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  予測式の残差プロットにおいても同様に確認されている（図 1-2）。

検証②-④において、総 ezetimibe 及び ezetimibe glucuronide の  $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  は、実際の結果と比べて 10% 程度大きくなり、90%信頼区間幅が広がった。Ezetimibe の  $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  は 28.14-30.30% であり、検証①と同様に実際の  $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  であった 32.3% より小さくなった。 $C_{max}$  の対数値の平均値の差は、いずれも  $C_{max}$  付近の採血時点が不足するほど広がった（総 ezetimibe で  $\log(1.0217)$  から  $\log(1.0494)$ 、ezetimibe glucuronide で  $\log(1.0225)$  から  $\log(1.0516)$ 、ezetimibe で  $\log(0.9655)$  から  $\log(0.9402)$ ）。この結果は、 $C_{max}$  付近の採血時点の不足が  $C_{max}$  の製剤間差の評価の信頼性を低下させる要因になることを意味する。

以上より、 $C_{max}$  付近の採血時点の不足は、 $C_{max}$  の特異的な  $CV_{intra}$  要因となることが確認された。また、 $C_{max}$  の製剤間差を見かけ上広げて、その評価の信頼性を低下させる要因ともなった。これらの結果は、 $C_{max}$  付近の採血時点を十分に設定することの重要性を改めて支持した。

表 1-31. 総 ezetimibe, ezetimibe glucuronide 及び ezetimibe における C<sub>max</sub> 付近の採血時点の不足による C<sub>max</sub> の生物学的同等性評価への影響性の検証

Analyte	採血時点	Total ezetimibe			Ezetimibe glucuronide			Ezetimibe			
		Difference between two formulations		CV <sub>intra</sub> (%)	Difference between two formulations		CV <sub>intra</sub> (%)	Difference between two formulations		CV <sub>intra</sub> (%)	
		PE <sup>a</sup>	90% CI <sup>b</sup>		PE <sup>a</sup>	90% CI <sup>b</sup>		PE <sup>a</sup>	90% CI <sup>b</sup>		
密	実際の計画通り	投与前, 投与後 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 72 時間の計 24 時点	log(0.9881)	log(0.9019)- log(1.0825)	18.57	log(0.9883)	log(0.9032)- log(1.0815)	18.32	log(0.9779)	log(0.8345)- log(1.1459)	32.82
	検証①	投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 72 時間の計 18 時点	log(0.9981)	log(0.9088)- log(1.0962)	19.08	log(0.9961)	log(0.9081)- log(1.0927)	18.82	log(0.9834)	log(0.8567)- log(1.1287)	28.36
	検証②	投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72 時間の計 13 時点	log(1.0217)	log(0.8897)- log(1.1733)	28.47	log(1.0225)	log(0.8914)- log(1.1730)	28.23	log(0.9655)	log(0.8336)- log(1.1183)	30.30
	検証③	投与前, 投与後 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72 時間の計 12 時点	log(1.0494)	log(0.9152)- log(1.2033)	28.14	log(1.0516)	log(0.9179)- log(1.2047)	27.95	log(0.9464)	log(0.8254)- log(1.0852)	28.14
	粗 検証④	投与前, 投与後 1, 2, 4, 6, 10, 24, 36, 48, 72 時間の計 10 時点	log(1.0494)	log(0.9152)- log(1.2033)	28.14	log(1.0516)	log(0.9179)- log(1.2047)	27.95	log(0.9402)	log(0.8148)- log(1.0848)	29.48

<sup>a</sup>Point estimate

<sup>b</sup>90% confidence interval

#### 1-4. 個体内変動予測式を用いた被験者例数設計について

被験者例数設計のためには、 $CV_{intra}$  の他に *in vivo* における標準製剤と試験製剤の製剤間差を仮定しなければならない。予試験を行うことなく製剤間差を知るための評価方法は未だ確立されていないが、製剤間差は、biopharmaceutics classification system (以下、BCS) の考え方をを用いることで大まかに仮定可能である。

欧米で適用されている BCS を用いた biowaiver<sup>59)</sup>では、高溶解性・高膜透過性の BCS class 1 の薬物の場合、薬物の吸収量や吸収速度に影響を及ぼさない添加剤を含まず、試験製剤と標準製剤の溶出挙動が 30 分で 85%以上溶出すれば BE 試験を省略できると規定されている。また、高溶解性・低膜透過性の BCS class 3 の薬物の場合、製剤処方が質的に同様且つ量的にととも類似しており、試験製剤と標準製剤の溶出挙動が 15 分 85%以上溶出すれば BE 試験を省略できると規定されている。つまり、原薬物性、製剤の処方製法及び溶出試験結果などを精査することで、BCS class 1 や 3 の薬物の場合の製剤間差はほとんど生じない（製剤間比として 5~10%の差以下）と仮定できる。特に、 $CV_{intra}$  が大きい薬物を対象とする場合には、見かけの製剤間差を生じることがあり<sup>60)</sup>、10%程度の製剤間差を仮定することが推奨されている<sup>61)</sup>。低溶解性・高膜透過性の BCS class 2 の薬物の場合においても、*in vivo* のバイオアベイラビリティと *in vitro* の溶出挙動は相関しやすいと考えられているので<sup>16)</sup>、製剤間差の検出感度が高い溶出条件を確立し、その類似性結果を踏まえて製剤間差がほとんど生じないと仮定することは妥当である。

但し、BCS class 4 の薬物の場合、一般に IVIVC は成立しないため<sup>16)</sup>、十分に保守的な製剤間差を仮定しなければならない。 $CV_{intra}$  が 25~30%以上となる場合、BE を評価するための例数が実現不可能なほど多くなることから、我が国では、試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差が  $\log(0.90) \sim \log(1.11)$  であること及び溶出試験の類似性が得られている結果をもって BE を判断できる。たとえ、処方、製法、薬物動態及び *in vitro* 試験等を十分に検討したとしても、 $CV_{intra}$  が大きい薬物の場合と同様に、少なくとも製剤間比として 10%を仮定することが望ましい。

## 第2章 本研究結果で得られた方法論の有用性に関する前向き検証

本章では、データベースの集計以降（2018年以降）の試験のうち、 $t_{1/2}$ や代謝の関与が異なる memantine hydrochloride OD 錠及び pregabalin OD 錠を水で服用する2つのBE試験の計画立案に、第1章で得られたモデル解析を用いた採血時点の設定方法及び  $CV_{intra}$  予測式を用いた必要例数の算出方法を適用した。また、それらの試験結果を評価することで、本研究結果の有用性を検証した。

### 2-1. 試験計画の立案

まず、モデル解析を行うことによって血漿中薬物濃度推移を適切に把握するための採血時点を設定した。 $C_{max}$  付近の採血時点が不足することによって  $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  予測精度が下がることが確認された。したがって、 $C_{max}$  から1割の減少範囲に4点以上になるように採血時点を設計した。次に、代謝の関与を踏まえ選択された予測式（式1-7、式1-12及び式1-13）で  $CV_{intra}$  を予測して被験者数を計画した。なお、両成分の未変化体において、特異的な  $CV_{intra}$  要因になり得る、臨床検査値や代謝酵素の遺伝子多型等の共変量を勘案する必要はなかった。

#### 2-1-1. 採血時点の設定

Memantine hydrochloride OD 錠及び pregabalin OD 錠のそれぞれの先発医薬品の薬物動態に関する情報を用いて、1コンパートメントモデル解析による血漿中薬物濃度シミュレーションを行った。

Memantine hydrochloride OD 錠では、治験薬投与後3.38時間で  $t_{max}$  となり、緩やかに消失するシミュレーション結果となった（図2-1）。 $C_{max}$  付近の採血時点については、治験薬投与後6時間目までを1時間ごとに設定することで、 $C_{max}$  から1割の減少範囲に4点以上の採血時点数を十分に確保できた。また、同条件で  $C_{max}$  に達するまでの1点も十分に確保できると判断した。消失相を把握するために、治験薬投与後8、12、24、72、120及び192時間を設定した。最終採血時点は  $AUC_t/AUC_{\infty}$  が80%以上になると判断した治験薬投与後192時間とした。これらのことより、採血時点は、治験薬投与前、投与後1、2、3、4、5、6、8、12、24、72、120及び192時間目の計13時点を設定した（表2-1）。

Pregabalin OD 錠では、治験薬投与後0.90時間で  $t_{max}$  となり、速やかに吸収するシミュレーション結果となった（図2-1）。 $C_{max}$  に達するまでの採血時点については、医療機関で実施できる採血間隔を考慮して、治験薬投与後30分までを10分ごとに設定した。 $C_{max}$  付近の採血時点については、治験薬投与後1.5時間までを15分ごとに、その後3時間までを30分ごとに設定することで、 $C_{max}$  から1割の減少範囲に4点以上の採血時点数を確保できた。適切に消失相を把握できるように、治験薬投与後4、6、9、12、24及び36時間を設定した。最終採血時点は  $AUC_t/AUC_{\infty}$  が80%以上になると判断した治験薬投与後36時間とした。これらのことより、採血時点は、治験薬投与前、投与後0.17、0.33、0.5、0.75、1、



1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 9, 12, 24 及び 36 時間目の計 17 時点を設定した (表 2-2).

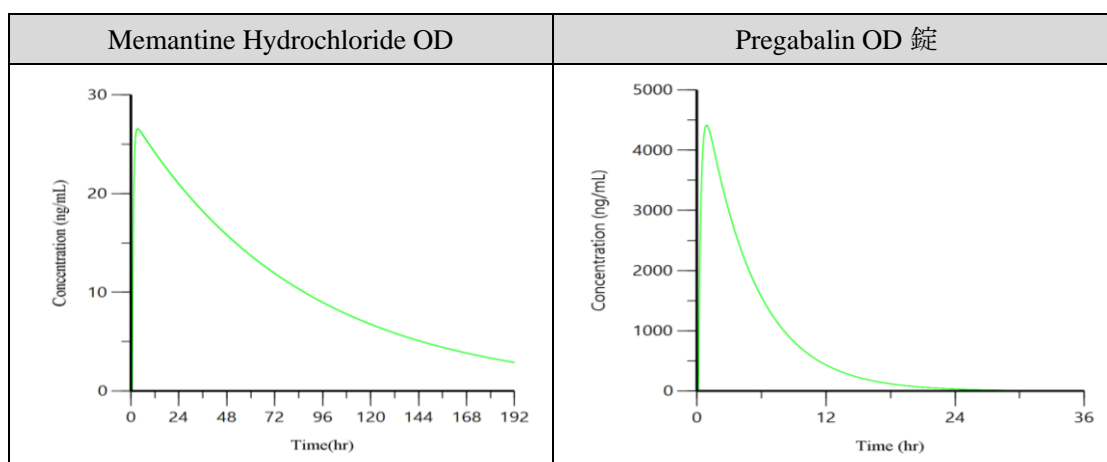


図 2-1. 血中濃度推移のシミュレーション

表 2-1. 設定採血時間と血中薬物濃度シミュレーション結果  
(Memantine Hydrochloride OD 錠)

採血時点(hr)	血中薬物濃度 (ng/mL)
0	0.000
1	12.01
2	24.88
3	26.51
4	26.49
5	26.22
6	25.92
8	25.32
12	24.15
24	20.97
72	11.91
120	6.77
192	2.90
$T_{max}$ (hr)	3.38
$C_{max}$ (ng/mL)	26.57

表 2-2. 設定採血時間と血中薬物濃度シミュレーション結果  
(Pregabalin OD 錠)

採血時点(hr)	血中薬物濃度 (ng/mL)
0	0.000
0.17	344.53
0.33	2695.86
0.5	3789.25
0.75	4355.64
1	4400.74
1.25	4268.25
1.5	4080.21
2	3681.76
2.5	3309.76
3	2973.77
4	2400.27
6	1563.70
9	822.23
12	432.35
24	33.05
36	2.53
$T_{max}$ (hr)	0.90
$C_{max}$ (ng/mL)	4415.79

■\*:  $C_{max}$  から 1 割減少範囲

## 2-1-2. 被験者例数設計

Memantine hydrochloride OD 錠及び Pregabalin OD 錠の文献情報から得たそれぞれの  $t_{1/2}$ , BA 及び  $CV_{\text{parm}}$ , 並びに日本ジェネリックで確認した溶解度に基づき計算された  $D_0$  を, 代謝の関与を踏まえ選択した予測式 (式 1-7, 式 1-12 及び式 1-13) に代入して  $C_{\text{max}}$  及び AUC の  $CV_{\text{intra}}$  を予測した (表 2-3). 被験者例数は,  $CV_{\text{intra}}$  及び製剤間差を仮定した信頼区間法<sup>62)</sup>によって算出した必要例数をもとに設定した.

Memantine hydrochloride 20mg を単回経口投与した薬物動態試験 (MEM-PK-02) において, 腎機能正常者群の投与後 336 時間後の尿中排泄率は, 未変化体で 47.9%, 総 memantine (未変化体+代謝物) で 74.9%と報告されていること<sup>63)</sup>から, memantine hydrochloride は「腎排泄型薬物以外」に分類した. 式 1-7 で予測された  $C_{\text{max}}$  の  $CV_{\text{intra}}$  は 6.80%, 式 1-13 で予測された AUC の  $CV_{\text{intra}}$  は 5.30%であった (表 2-3). なお, メマリー OD 錠 20mg とメマリー錠 20mg の生物学的同等性試験<sup>64)</sup>の試験計画, 処方及び剤形は当該試験のそれらと異なるものの, その結果から推定した  $CV_{\text{intra}}$  も約 5%であり, 前述した  $CV_{\text{intra}}$  予測値との乖離はほとんど認められなかった. そこで, 必要例数算出のための  $CV_{\text{intra}}$  は,  $C_{\text{max}}$  の  $CV_{\text{intra}}$  予測値である 6.80%に 5%を上乗せした 12% (11.80%) を仮定した. また, 必要例数算出のための製剤間差は, 対数値の平均値の差の BE 判定基準を参考にして保守的に製剤間比として 10%を仮定した. 検出力は, 必要例数算出の際に一般的な 80%以上に仮定した. これらの条件で算出した必要例数は 15 例となった. 被験者例数は, それに中止・脱落例を考慮して 20 例とした.

Pregabalin 50mg, 100mg, 200mg, 250mg 及び 300mg を単回経口投与した薬物動態試験 (治験 No.1008-1J) において, 健康成人の投与後 60 時間後の未変化体尿中排泄率は 84~98%と報告されていること<sup>65)</sup>から, pregabalin は「腎排泄型薬物」に分類した. 式 1-7 で予測された  $C_{\text{max}}$  の  $CV_{\text{intra}}$  は 9.59%, 式 1-12 で予測された AUC の  $CV_{\text{intra}}$  は 6.55%であった (表 2-3). そこで, 必要例数算出のための  $CV_{\text{intra}}$  は,  $C_{\text{max}}$  の  $CV_{\text{intra}}$  予測値である 9.59%に 5%を上乗せした 15% (14.59%) を仮定した. また, Pregabalin が BCS Class 1 であること且つ 4 液性の 15 分後の溶出率が両剤で 85%以上であることから, 必要例数算出のための製剤間差はほとんど生じないと判断し, 製剤間比として 5%を仮定した. ただし, 海外の BE 試験で報告されている  $C_{\text{max}}$  の  $CV_{\text{intra}}$  は 16.4%であり<sup>66)</sup>,  $CV_{\text{intra}}$  予測値より少し大きいことを考慮して, 検出力を 90%以上に仮定した. これらの条件で算出した必要例数は 15 例となった. 被験者例数は, それに中止・脱落例を考慮して 20 例とした.

表 2-3. 文献値等から予測した  $CV_{intra}$  (memantine hydrochloride 及び pregabalin)

成分名	薬物分類	$t_{1/2}$ (hr)	BA (%)	$D_0$	$CV_{parm}$ (%)		$CV_{intra}$ (%)
							予測値
Memantine hydrochloride	腎排泄型薬物以外	55.4 <sup>17)</sup>	97.0 <sup>17)</sup>	0.00003	$C_{max}$	18.6 <sup>17)</sup>	6.80
					AUC	10.3 <sup>17)</sup>	5.30
Pregabalin	腎排泄型薬物	5.11 <sup>17)</sup>	90.8 <sup>17)</sup>	0.00037	$C_{max}$	15.6 <sup>17)</sup>	9.59
					AUC	7.8 <sup>17)</sup>	6.55

## 2-2. 試験結果の評価

図 2-2 は、memantine hydrochloride OD 錠及び pregabalin OD 錠を水で服用する BE 試験結果で得た平均血漿中薬物濃度推移を示す。いずれも標準製剤と試験製剤で一致した。

Memantine hydrochloride OD 錠を水で服用した試験では、試験製剤と標準製剤の対数値の平均の差及びその 90%信頼区間は、 $C_{max}$  で  $\log (1.0309)$  及び  $\log (0.9748) \sim \log (1.0902)$ 、AUC で  $\log (1.0247)$  及び  $\log (1.0038) \sim \log (1.0460)$  といずれも BE 判定基準を満たしていた。

Pregabalin OD 錠を水で服用した試験では、試験製剤と標準製剤の対数値の平均の差及びその 90%信頼区間は、 $C_{max}$  で  $\log (0.9686)$  及び  $\log (0.9080) \sim \log (1.0333)$ 、AUC で  $\log (0.9982)$  及び  $\log (0.9812) \sim \log (1.0155)$  といずれも BE 判定基準を満たしていた。

これらの試験結果を用いて、コンパートメントモデル解析を用いた採血時点設定方法、及び  $CV_{intra}$  予測式を用いた必要例数算出方法の評価を行った。

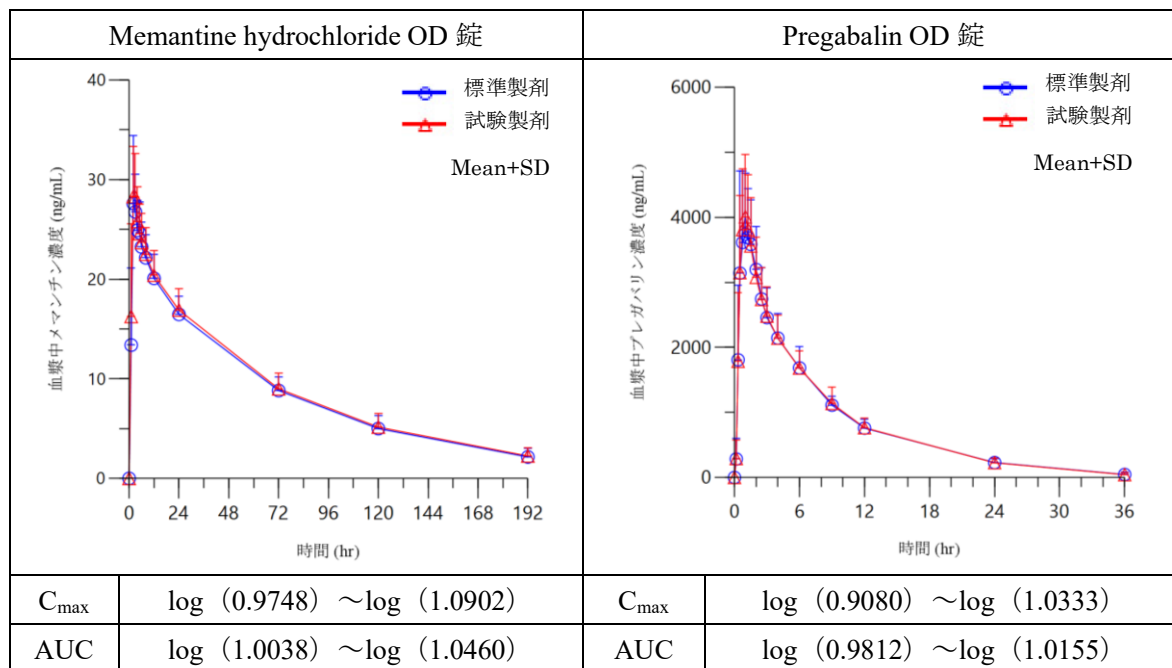


図 2-2. 生物学的同等性試験結果 (memantine hydrochloride OD 錠及び pregabalin OD 錠)

### 2-2-1. モデル解析を用いた採血時点設定方法の評価

Memantine hydrochloride OD 錠及び pregabalin OD 錠を水で服用する BE 試験において、コンパートメントモデル解析に基づく血漿中薬物濃度シミュレーションを用いて、 $C_{max}$  から 1 割の減少範囲に 4 点以上になるように  $C_{max}$  付近の採血時点を計画し実施した結果、 $C_{max}$  から 1 割、2 割及び 3 割減少範囲に 2 点の採血時点を満たしている被験者割合は、memantine hydrochloride OD 錠の水で服用する BE 試験でそれぞれ 50.0%、92.1%及び 100.0%、Pregabalin OD 錠を水で服用する BE 試験でそれぞれ 36.8%、81.6%及び 100.0%であり、式 1-7 の  $CV_{intra}$  の残差が  $\pm 8$  であった 9 試験 8 成分の結果 (31.3%以下、71.9%以下、90.6%以下) をいずれも上回ったことから、式 1-7 の  $CV_{intra}$  の予測値が観測値の  $\pm 5$  なることが期待された。

### 2-2-2. $CV_{intra}$ 予測式を用いた必要例数算出方法の評価

Memantine hydrochloride OD 錠及び pregabalin OD 錠を水で服用する BE 試験において、式 1-7、式 1-12 及び式 1-13 で得られた  $CV_{intra}$  予測値を用いて被験者数を計画し実施した結果、 $C_{max}$  及び AUC の  $CV_{intra}$  観測値は、memantine hydrochloride で 9.92%及び 3.65%、pregabalin で 11.47%及び 3.04%であり、これらの  $CV_{intra}$  予測式の精度範囲内 (観測値 (%) = 予測値 (%)  $\pm 5$ ) であった (表 2-4)。即ち、これらの  $CV_{intra}$  予測値と  $CV_{intra}$  観測値の関係もまた重回帰分析の結果から得られた良好な相関傾向と同様であった (図 2-3)。また、この結果において、参考として算出した  $C_{max}$  及び AUC の 90%信頼区間の事後検出力は、memantine hydrochloride でいずれも 100.0%、Pregabalin でそれぞれ 99.8%及び 100.0%であり、十分に高かった。

さらに、水なしで OD 錠を服用した試験の  $CV_{intra}$  観測値と水で OD 錠を服用した試験のために予測した  $CV_{intra}$  を回顧的に比較した結果、水なしで OD 錠を服用した試験の  $C_{max}$  及び AUC の  $CV_{intra}$  観測値は、memantine hydrochloride でそれぞれ 6.95%及び 4.28%、pregabalin でそれぞれ 11.08%及び 3.39%であり、式 1-7、式 1-12 及び式 1-13 の  $CV_{intra}$  予測式の精度範囲内 (観測値 (%) = 予測値 (%)  $\pm 5$ ) であった。つまり、水なしで memantine hydrochloride 又は pregabalin の OD 錠を服用することは、olopatadine hydrochloride の場合 (1-3-1 参照) と異なり、 $CV_{intra}$  を増加させなかった。薬物の吸収過程において、水なしで OD 錠を服用する際の吸収挙動の変動の大きさは、薬物の溶解性、吸収速度や吸収部位のような吸収過程の薬物特性の違いによって異なると考えられる。今後の課題として、水なしで OD 錠を服用する試験結果の蓄積によって、服用方法の違いによる  $CV_{intra}$  への影響性を明らかにしたい。

以上より、 $CV_{intra}$  予測式を用いた必要例数算出方法の有用性が検証された。

表 2-4. 実施結果の CV<sub>intra</sub> 及び BE 試験結果 (memantine hydrochloride 及び pregabalin)

成分名	薬物動態パラメータ	CV <sub>intra</sub> (%)		試験製剤と標準製剤の対数値の 平均値の差の 90%信頼区間	検出力 (%)
		予測値	観測値		
Memantine hydrochloride	C <sub>max</sub>	6.80	9.92	log (0.9748) ~log (1.0902)	100.0
	AUC	5.30	3.65	log (1.0038) ~log (1.0460)	100.0
Pregabalin	C <sub>max</sub>	9.59	11.47	log (0.9080) ~log (1.0333)	99.8
	AUC	6.55	3.04	log (0.9812) ~log (1.0155)	100.0

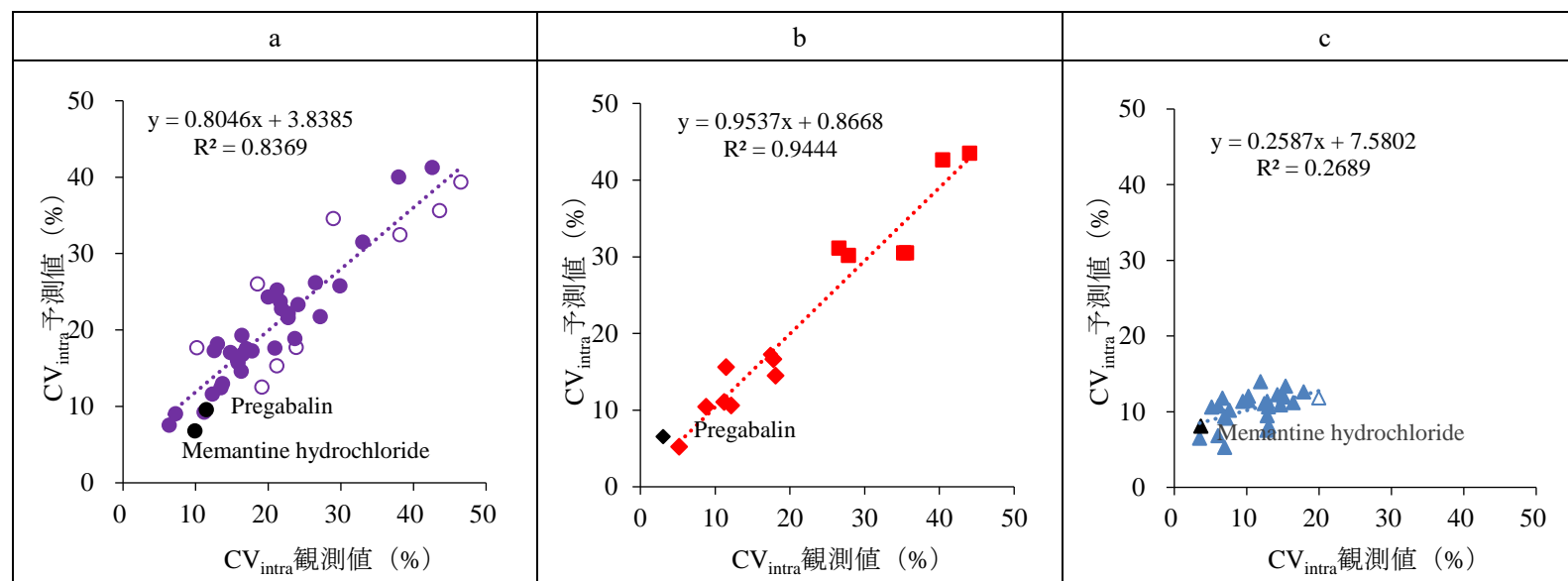


図 2-3. 重回帰式の CV<sub>intra</sub> 予測値と CV<sub>intra</sub> 観測値の相関関係における実施結果の CV<sub>intra</sub> 予測値と CV<sub>intra</sub> 観測値

(a: CV<sub>intra</sub> of C<sub>max</sub>, b: CV<sub>intra</sub> of AUC in renal excretion-type drug, c: CV<sub>intra</sub> of AUC in non-renal excretion-type drug)

## まとめ及び将来の展望

BE 試験を計画するために、必要例数は予試験結果の  $CV_{intra}$  及び製剤間差により統計学的に算出される。予試験を実施して確認した  $CV_{intra}$  は、本試験計画の設定根拠として重要な位置づけとなるが、予試験の実施は、後発医薬品開発のスピードやコストに大きく影響する。

本研究では、 $CV_{intra}$  25%以上の薬物から抽出した4つの主な  $CV_{intra}$  要因（薬物動態パラメータの変動性 ( $CV_{parm}$ )、消失半減期 ( $t_{1/2}$ )、バイオアベイラビリティ (BA) 及び薬物溶解性 ( $D_0$ )) を説明変数候補として重回帰分析を行い、 $CV_{intra}$  を定量化した。その結果、 $CV_{intra}$  予測値に5を加算することで実用可能な3つの  $CV_{intra}$  予測式（全ての種類の薬物に対応した  $C_{max}$ 、腎排泄型薬物の AUC 及び腎排泄型薬物以外の AUC）を確立した。

$C_{max}$  の  $CV_{intra}$  予測式については、説明変数として  $\ln(D_0)$ 、 $\ln(CV_{parm})$  及び  $\ln(t_{1/2})$  が選択され、 $C_{max}$  付近の採血時点を不足なく設定していることを前提に、 $\pm 5$  の精度で  $CV_{intra}$  を予測できた。但し、 $C_{max}$  付近の設定採血時点数の不足によって、 $CV_{intra}$  の予測精度が  $\pm 8$  まで低下した。 $CV_{intra}$  の予測精度を  $\pm 5$  に維持するためには、平均血漿中薬物濃度を対象としたモデル解析に基づくシミュレーションの  $C_{max}$  予測値から1割の減少範囲に4点以上の採血時点を設定することが望ましいと考えられた。

AUC の  $CV_{intra}$  予測式については、代謝の関与の違いで主な  $CV_{intra}$  要因の寄与率が変わると考えられたため、腎排泄型薬物と腎排泄型薬物以外に区別した2種類の予測式を確立した。腎排泄型薬物の AUC の  $CV_{intra}$  予測式については、説明変数として  $\ln(D_0)$ 、BA 及び  $\ln(t_{1/2})$  が選択され、 $\pm 5$  の精度で  $CV_{intra}$  を予測できることが確認された。腎排泄型薬物以外の AUC の  $CV_{intra}$  予測式については、説明変数として  $\ln(D_0)$  及び BA が選択され、montelukast sodium における1つの試験結果を除き、 $\pm 5$  の精度で  $CV_{intra}$  を予測できることが確認された。Montelukast sodium のように複数の酸解離定数や pH 依存的な溶解度を持つ他の薬物のデータを蓄積して、この予測式の汎用性を拡大することが課題である。

主な  $CV_{intra}$  要因としなかった他の  $CV_{intra}$  要因についても考察した。同成分の試験間で  $CV_{intra}$  が再現されず重回帰分析の対象外とした10試験 [5成分] において、次の4つの特異的な  $CV_{intra}$  要因が確認され、予測式による  $CV_{intra}$  の予測精度を低下させていることが確認された。1) acetaminophen の胃内容排泄速度の変動、2) silodosin のクリアランス及び見かけの分布容積の共変量である C 反応性タンパク質 (CRP) の変動、3) olopatadine hydrochloride の OD 錠を水なしで投与した時の吸収挙動の変動、4) clopidogrel sulfate と paroxetine hydrochloride hydrate における代謝酵素の遺伝子多型を有する被験者の混在。

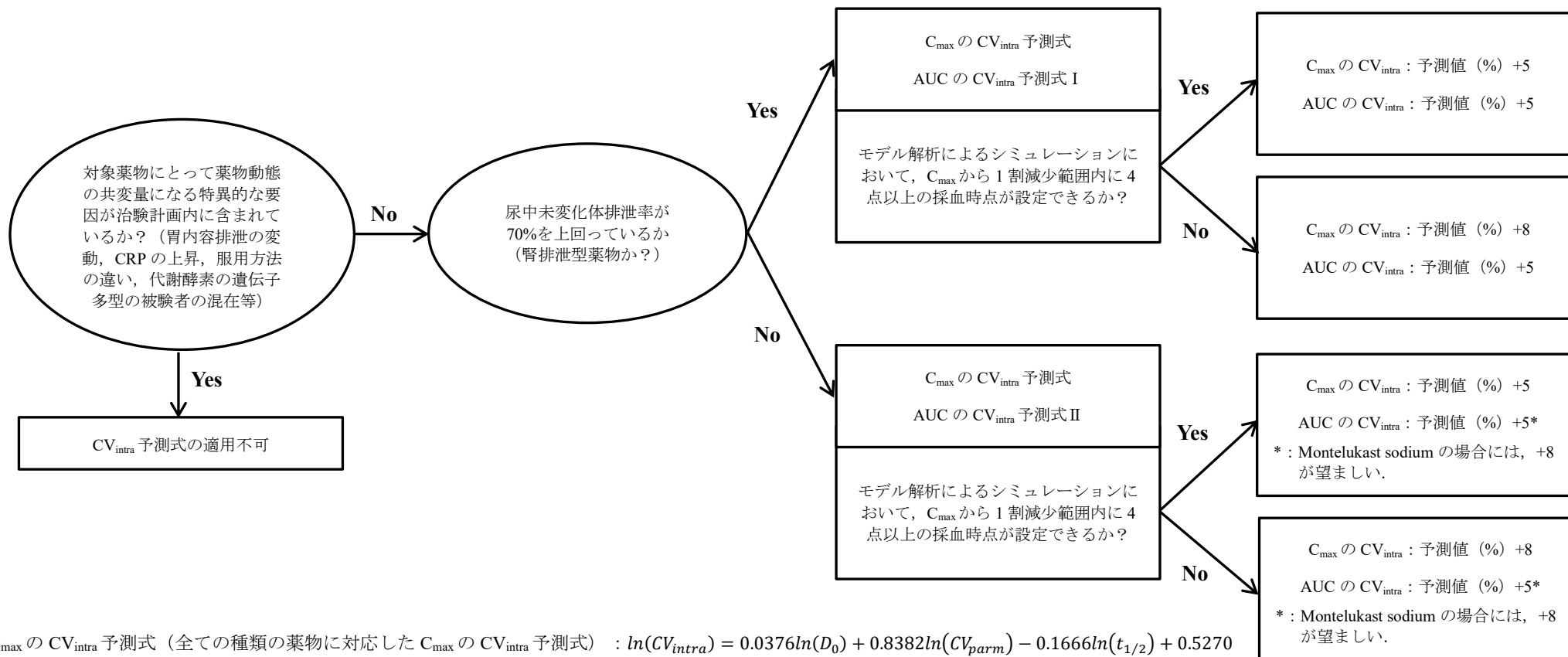
薬物動態に腸肝循環の関与が認められている ezetimibe の BE 試験結果を用いて、さらなる特異的な  $CV_{intra}$  要因を考察した。腸肝循環による再吸収が影響しない空腹時単回経口投与後から投与後4時間（昼食前）までの最高血漿中薬物濃度 ( $C_{max4}$ ) と  $C_{max}$  を比較評価した結果、総 ezetimibe、ezetimibe glucuronide 及び ezetimibe において、 $C_{max}$  及び  $C_{max4}$  の  $CV_{intra}$  は同様であり、ezetimibe における腸肝循環による再吸収は  $C_{max}$  の特異的な  $CV_{intra}$  要因とならないと考えられた。また、この試験結果の  $C_{max}$  付近の採血時点を意図的に減らした仮想

的な状況を作製し  $C_{max}$  への影響を評価した結果、 $C_{max}$  付近の採血時点の不足が  $C_{max}$  の特異的な  $CV_{intra}$  要因となり、製剤間差の信頼性も低下させる可能性が示唆された。この結果は、 $C_{max}$  付近の採血時点の不足が  $C_{max}$  の  $CV_{intra}$  の予測式の精度を低下させる要因となる妥当性を裏付けるものであり、 $C_{max}$  付近の採血時点を十分に設定することの重要性が改めて支持された。

本研究で得られた知見のまとめとして、 $CV_{intra}$  を予測するためのフローを示す (図 3-1)。フローに基づき、代謝の関与や  $t_{1/2}$  が異なる 2 つの BE 試験計画立案に 3 つの  $CV_{intra}$  予測式を適用し、その有用性を前向きに検証した。その結果、いずれの BE 試験においても、 $CV_{intra}$  の観測値 (%) が予測式による精度範囲 (予測値 (%)  $\pm 5$ ) 内であり、十分な検出力で BE を立証することができた。

本研究結果は、薬物ごとの薬物動態を十分に調査し特異的な  $CV_{intra}$  要因がないと判断できる場合、 $CV_{intra}$  予測式を用いて経口固形製剤の  $CV_{intra}$  を予測し、予試験を不要とする BE 試験計画の根拠を提供することを可能にした。予試験を行わないことは、後発医薬品の開発のスピードを速めたりコストを削減させたりするだけでなく、被験者保護の観点でも非常に有意義である。これらの成果が質の高い後発医薬品を患者へ供給でき、医療経済に還元されることを願う。





C<sub>max</sub> の CV<sub>intra</sub> 予測式（全ての種類の薬物に対応した C<sub>max</sub> の CV<sub>intra</sub> 予測式） :  $\ln(CV_{intra}) = 0.0376\ln(D_0) + 0.8382\ln(CV_{parm}) - 0.1666\ln(t_{1/2}) + 0.5270$

AUC の CV<sub>intra</sub> 予測式 I（腎排泄型薬物の AUC の CV<sub>intra</sub> 予測式） :  $\ln(CV_{intra}) = 0.0373\ln(D_0) - 0.0173BA - 0.2622\ln(t_{1/2}) + 4.1731$

AUC の CV<sub>intra</sub> 予測式 II（腎排泄型薬物以外の AUC の CV<sub>intra</sub> 予測式） :  $\ln(CV_{intra}) = 0.0295\ln(D_0) + 0.4234\ln(CV_{narm}) + 0.9867$

図 3-1. 本研究で提案する CV<sub>intra</sub> を予測するためのフロー

## 謝辞

本研究の作成にあたり，多大なる御指導，御鞭撻を賜りました北里大学 薬剤学教室 前田 和哉 教授に深く感謝申し上げます。また，有益なご助言を頂きました同大学薬学部 臨床医学（医薬開発学）成川 衛教授，薬物治療学Ⅲ 平山 武司教授，薬物動態学 小林 昌宏准教授に謹んで感謝の意を表します。

本研究の機会を与えてくださり，格別なる御配慮を賜りました日本ジェネリック株式会社 研究開発部門 開発部長 加賀谷 誠也 博士に深く感謝いたします。本研究は日本ジェネリック株式会社 研究開発部門 顧問 中上 博秋 博士の御指導のもとに遂行されたものであり，ここに厚く御礼申し上げます。本研究に際し，研究に御協力いただきました日本ジェネリック株式会社 開発部 榎 基子 氏，分析研究部 笹金 宜之 氏，開発部 開発課 長沼 明日香 氏に深く感謝いたします。

最後に，いつも支えてくれた家族に心から感謝いたします。

## 引用文献

- 1) 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号)
- 2) Davit BM, Conner DP, Fabian-Fritsch B, Haidar SH, Jiang X, Patel DT, Seo PRH, Suh K, Thompson CL, Yu LX. Highly Variable Drug: Observation from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug application. *The AAPS journal*. 2008;10:148–156.
- 3) 医薬品の生物学的同等性試験—ガイドライン対応—, 編著 緒方 宏泰, 平成25年3月30日発行, 株式会社じほう
- 4) Chow SH, Liu JP. *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*. Third Edition. CRC Press.
- 5) Hashimoto T, Yamada M, Kasai H. Statistical aspects in the pharmacokinetic analysis of clinical phase 1 trial - The distribution and summary statistics of pharmacokinetic data-. *Jpn J Biomet*. 2015;36:19–31.
- 6) Lacey LS, Keene ON, Pritchard JF, Bye A. Common noncompartmental pharmacokinetic variables: Are the normally or log-normally distributed? *J Biopharm Stat*. 1997;7:171–178.
- 7) Mizuta E, Tsubotani A. Preparation of mean drug concentration-time curves in plasma. A study on the frequency distribution of pharmacokinetic parameters. *Chem Pharm Bull*. 1985;33:1620–1632.
- 8) Beal SL, Sheiner LB. Heteroscedastic nonlinear regression, *Technometrics*. 1988;30:327–338.
- 9) Davidian M, Giltinan DM. Nonlinear models for repeated measurement data: An overview and update. *J Agric Biol Environ Stat*. 2003;8:387–419.
- 10) Wakefield JG. An application of Bayesian population pharmacokinetic / pharmacodynamic models to dose recommendation. *Statistics in Medicine*. 1995;14:971–986.
- 11) Davit BM, Chen ML, Conner DP, Haidar SH, Kim S, Lee CH, Lionberger RA, Makhoul FT, Nwakama PE, Patel DT, Schuirmann DJ, Yu LX. Implementation of a Reference-Scaled average bioequivalence approach for highly variable generic drug products by the US food and drug administration. *The AAPS Journal*. 2012;14:915–924.
- 12) Tothfalusi L, Endrenyi L. An Exact Procedure for the evaluation of reference-Scaled average bioequivalence. *The AAPS Journal*. 2016;18:476–489.
- 13) Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA guidance for industry, U. S. development of health and human services food and drug administration center for drug evaluation and research (CDER), August 2021.
- 14) Guideline on the investigation of bioequivalence, European Medicines agency, London, 20 January 2010.
- 15) Multisorce (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability, WHO technical report series, No. 1003, 2017.
- 16) Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A Theoretical basis for a biopharmaceutic drug

- classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res.* 1995;12:413–420.
- 17) Access PMDA Database <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch> 医薬品インタビューフォーム, 申請資料概要, 審査報告書.
  - 18) JP-Orange Book Association. Physicochemical properties. JP-orange book home page. <http://www.jp-orangebook.gr.jp>. Published date October 22, 2012. Updated October 29, 2019.
  - 19) Blakley RL. The biochemistry of folic acid and related pteridines: New York, American elseivier publishing co. 1969: p.82.
  - 20) Straw JA, Szapary D, Wynn WT. Pharmacokinetics of the diastereoisomers of Leucovorin after intravenous and oral administration to normal subjects. *Cancer Res.* 1984;44:3114–3119.
  - 21) Liu K, Dai X, Zhong D, Deng P, Ma J, Chen X. Simultaneous determination of 6R-leucovorin and 5-methyltetrahydrofolate in human plasma using solid phase extraction and chiral liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B.* 2009;877:902–910.
  - 22) Chauhan B, Shimpi S, Mahadik NR, Paradkar A. Preparation and evaluation of floating risedronate sodium Gelucire 39/01 matrices. *Acta Pharm.* 2004;54:205–214.
  - 23) Matsubara Y, Kanazawa T, Kojima Y, Abe Y, Kobayashi K, Kanbe H, Harada H, Momose Y, Terakado S, Adachi Y, Midgley I. Pharmacokinetics and disposition of silodosin (KMD-3213). *YAKUGAKU ZASSHI.* 2006;126:237–245.
  - 24) van Heek M, Farley C, Compton DS, Hoos L, Alton KB, Syberts EJ, Davis Jr HR. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br J Pharmacol.* 2000;129:1748–1754.
  - 25) Fukase H, Ishikawa K, Tsuji F, Yoshioka T. The phase I rising single dose study of ezetimibe. *J Clin Ther Med.* 2007;23:397–406.
  - 26) Stearns RA, Chakravarty PK, Chen R, Chiu SH. Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in human liver microsomes. Role of cytochrome P4502C and 3A subfamily members. *Drug Metab Dispos.* 1995;23:207–215.
  - 27) Yun CH, Lee HS, Lee H, Rho JK, Jeong HG, Guengerich FP. Oxidation of the angiotensin II receptor antagonist losartan (DuP 753) in human liver microsomes. Role of cytochrome P4503A(4) in formation of the active metabolite EXP3174. *Drug Metab Dispos.* 1995;23:285–289.
  - 28) Ford N. The Metabolism of Clopidogrel: CYP2C19 Is a Minor Pathway. *J Clin Pharmacol.* 2016;56:1474–1483.
  - 29) Sugihara M, Susumu Takeuchi S, Sugita M, Higaki K, Kataoka M, Yamashita S. Analysis of Intra- and Intersubject Variability in Oral Drug Absorption in human bioequivalence studies of 113 generic products. *Mol Pharm.* 2015;12:4405–4413.
  - 30) Bell Curve for Excel, Social Survey Research Information Co., Ltd.
  - 31) Takano R, Furumoto K, Shiraki K, Takata N, Hayashi Y, Aso Y, Yamashita S. Rate-limiting

- steps of oral absorption for poorly water-soluble drugs in dogs; prediction from a miniscale dissolution test and a physiologically - based computer simulation. *Pharm Res.* 2008;25:2334–2344.
- 32) Lobenberg R, Amidon GL. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000;50:3–12.
- 33) Phoenix WinNonlin(ver8.0), 10, 2017, Cetara.
- 34) Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000;42:175–195.
- 35) Sirtori CR, Franceschini G, Galli-Kienle M, Cighetti G, Galli G, Bondioli A, Conti F. Disposition of metformin (N, N - dimethylbiguanide) in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1978;24:683–693.
- 36) Beermann B, Groschinsky-Grind M, Rosén A. Absorption, metabolism, and excretion of hydrochlorothiazide. *Clin Pharmacol Ther.* 1976;19:531–537.
- 37) Waring RH, Mitchell SC. The metabolism and elimination of S-carboxymethyl-L-cysteine in man. *Drug Metab Dispos.* 1982;10:61–62.
- 38) Ahr HJ, Boberg M, Brendel E, Krause HP, Steinke W. Pharmacokinetics of miglitol. Absorption, distribution, metabolism, and excretion following administration to rats, dogs, and man. *Arzneim Forsch.* 1997;47:734–745.
- 39) Irie S, Sha K, Kagimura T, Tarui S, Amamoto T. Phase I clinical study of SND919 (Pramipexole) tablets (1) -Single dose study-. *J Clin Therap Med.* 2003;19:149–161.
- 40) Arthur O, Marie D, Raimar L. Dynamic dissolution testing to establish in vitro/in vivo correlations for montelukast sodium, a poorly soluble drug. *Pharm Res.* 2008;25:2778–2785.
- 41) Oberle RL, Chen TS, Lloyd C, Barnett JL, Owyang C, Meyer J, Amidon GL. The influence of the interdigestive migrating myoelectric complex on the gastric emptying of liquids. *Gastroenterology.* 1990;99:1275–1282.
- 42) Oberle RL, Amidon GL. The influence of variable gastric emptying and intestinal transit rates on the plasma level curve of Cimetidine; An explanation for the double peak phenomenon. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1987;15:529–544.
- 43) Shimizu T, Ikeda M, Furihata T, Shimizu T. Population pharmacokinetic analysis on silodosin in patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *J Pharm Health Care and Sci.* 2008;34:623–629.
- 44) The 13<sup>th</sup> pharmaceutical quality forum symposium recent discussions on bioequivalence, -revision of BE study guidelines, and evaluation of BA/BE at development stage
- 45) Umemura K, Furuta T, Kondo K. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1439–1441.
- 46) Sindrup SH, Broesen K, Gram L, Hallas J, Skjelbo E, Allen A, Allen GD, Cooper S, Mellows G,

- Tasker T, Zussman B. The relationship between paroxetine and the sparteine oxidation polymorphism. *Clin Pharm Ther.* 1992;51:278–287.
- 47) Saruwatari J, Nakashima H, Tsuchimine S, Nishimura M, Ogusu N, Yasui-Furukori N. Possible impact of the CYP2D6\*10 polymorphism on the nonlinear pharmacokinetic parameter estimates of paroxetine in Japanese patients with major depressive disorders. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2014;7:121–127.
- 48) Nimmo J, Heading RC, Tothill P, Prescott LF. Pharmacological modification of Gastric emptying: Effects of propantheline and metoclopramide on paracetamol absorption. *Br Med J.* 1973;10:587–589.
- 49) Garcia-Calvo M, Lisnock JM, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, Crona JH, Davis Jr HR, Dean DC, Detmers A, Graziano MP, Hughes M, Macintyre DE, Ogawa A, O’neill KA, N Iyer SP, Shevell DE, Smith MM, Tang YS, Makarewicz AM, Ujjainwalla F, Altmann SW, Chapman KT, Thornberry NA. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:8132–7.
- 50) Hawes BE, O’Neill KA, Yao X, Crona JH, Davis Jr. HR, Graziano MP, Altmann SW. In vivo responsiveness to ezetimibe correlates with Niemann-Pick C1 Like-1 (NPC1L1) binding affinity: Comparison of multiple species NPC1L1 orthologs. *Mol Pharmacol.* 2007;71:19–29.
- 51) Filipski KJ, Varma MV, El-Kattan AF, Ambler CM, Ruggeri RB, Goosen TC, Cameron KO. Intestinal targeting of drugs: Rational design approaches and challenges. *Curr Top Med Chem.* 2013;13:776–802.
- 52) Binh An PP, Thomas DD, Peter PT. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:415–27.
- 53) Tomlinson B, Chan P, Zhang Y, Liu Z, Wai C, Lam K. Pharmacokinetics of current and emerging treatments for hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16:371–385.
- 54) Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, Alton KB, Maxwell SE, Zhu Y, Statkevich P, Iannucci R, Chowdhury S, Affrime M, Cayen MN. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. *Drug Metab Dispos.* 2002;30:430–437.
- 55) Soulele K, Karalis V. Development of a joint population pharmacokinetic model of ezetimibe and its conjugated metabolite. *Eur J Pharm Sci.* 2019;128:18–26.
- 56) Mikami H, Ishikawa K, Tsuji F, Yoshioka T, Yamamoto A. The effect of food on the bioavailability of Ezetimibe. *J Clin Ther Med.* 2007;23:417–425.
- 57) Ezzet F, Wexler D, Statkevich P, Kosoglou T, Patrick J, Lipka L, Mellars L, Veltri E, Batra V. The plasma concentration and LDL-C relationship in patients receiving ezetimibe. *J Clin Pharmacol.* 2001;41:943–949.
- 58) Jia L, Betters JL, Yu L. Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) protein in intestinal and hepatic cholesterol transport. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:239–259.

- 59) Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system, guidance for industry, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) December 2017 Biopharmaceutics.
- 60) Yu Chung Tsang, Radu Pop, Paul Gordon, John Hems, Michael Spino. High variability in drug pharmacokinetics complicates determination of bioequivalence: Experience with Verapamil. *Pharm Res.* 1996;13:846–850.
- 61) Tothfalusi L, Endrenyi L. Sample sizes for designing bioequivalence studies for highly variable drugs. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2012;15:73–84.
- 62) Diletti E, Hauschke D, Steinjans VW. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1991;29:1–8.
- 63) <https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100018/index.html> メマリー錠5mg・10mg・20mg 申請資料概要 CTD 第2部 CTDの概要「2.7.6 個々の試験のまとめ」, 第一三共株式会社
- 64) 大和田 康子, 古家 英寿, 八木 道夫, 三上 洋, 浅見 由美子, 川上 宏一, 中沢 庸徳, 岡部 裕美. メマリーOD 錠の生物学的同等性試験, *新薬と臨牀* 2014;63:374–378.
- 65) <https://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000025/index.html> リリカカプセル 25mg・75mg・150mg 申請資料概要 第2部 (モジュール 2) CTD の概要「2.7.6 個々の試験のまとめ」, ファイザー株式会社.
- 66) Filipe A, Almeida S, Pedroso PF, Neves R, Marques RS, Sicard E, Massicotte J, Ortuño J. Single-dose, randomized, open-label, two-way, crossover bioequivalence study of two formulations of Pregabalin 300 mg hard capsules in healthy volunteers under fasting conditions. *Drugs R D.* 2015;15:195–201.

以 上