

## コレステロール負荷食ウサギの脂質異常に対する Pravastatin 先発医薬品と後発医薬品の効果

加納誠一郎,<sup>a</sup> 田口 睦,<sup>a</sup> 早勢伸正,<sup>b</sup> 金田 繁,<sup>a</sup>  
高栗 郷,<sup>a</sup> 市原和夫,<sup>a</sup> 佐藤久美<sup>\*,a</sup>

### Effect of the Brand and Generic Medicine of Pravastatin on Dyslipidemia in Rabbits Fed a High Cholesterol Diet

Seiichiro KANO,<sup>a</sup> Mutsumi TAGUCHI,<sup>a</sup> Nobumasa HAYASE,<sup>b</sup> Shigeru KANETA,<sup>a</sup>  
Akira TAKAGURI,<sup>a</sup> Kazuo ICHIHARA,<sup>a</sup> and Kumi SATOH<sup>\*,a</sup>

<sup>a</sup>Division of Pharmacology, <sup>b</sup>Division of Pharmacotherapy, Hokkaido Pharmaceutical University School of Pharmacy, 7-1 Katsuraoka, Otaru 047-0264, Japan

(Received September 1, 2008; Accepted October 14, 2008; Published online October 22, 2008)

Mevalotin<sup>®</sup> containing pravastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, is the brand medicine and well known to be effective for patients with dyslipidemia. Now, more than 20 generic pravastatins are available for clinical therapy. We compared pharmaceutical property of Mevan<sup>®</sup>, a generic pravastatin, with that of Mevalotin<sup>®</sup>. According to the definition of the Japanese Pharmacopoeia, Mevalotin<sup>®</sup> 10 mg tablets were uniform in pravastatin content, whereas 5 mg tablets were rather variable. Variation in pravastatin content of Mevan 5 mg tablets was the same as Mevalotin<sup>®</sup> 5 mg, whereas that of 10 mg tablets was very variable. The plasma concentration of pravastatin in the normal rabbits continuously increased until 180 min after oral administration of 30 mg Mevan<sup>®</sup>, whereas it increased in a biphasic pattern after 30 mg Mevalotin<sup>®</sup>. All rabbits were fed 0.2% cholesterol diet throughout the experiment. After 8 weeks, oral administration of either Mevalotin<sup>®</sup> or Mevan<sup>®</sup> was started at the dose of 30 mg pravastatin/day for 16 weeks. After a transient increase for a few weeks, the plasma levels of total- and LDL-cholesterol gradually decreased in Mevalotin<sup>®</sup> group, whereas these levels did not significantly changed in Mevan<sup>®</sup> group within 16 weeks. The level of HDL-cholesterol in Mevan<sup>®</sup> group tended to increase but not in Mevalotin<sup>®</sup> group. The triglyceride level in Mevan<sup>®</sup> group changed as well as that in Mevalotin<sup>®</sup> group until 10 weeks after administration, and then gradually increased. The present results suggest that pharmaceutical properties of Mevan<sup>®</sup> are not always identical with those of Mevalotin<sup>®</sup>.

**Key words**—pravastatin; Mevalotin<sup>®</sup>; Mevan<sup>®</sup>; LDL-cholesterol; rabbit

### はじめに

高齢化社会による国民医療費の高騰を是正するため、政府は高額医療費が伴う心疾患、脳血管疾患治療などの重篤な疾病に罹患する前に積極的な治療を行うため、内臓脂肪蓄積を基盤として高脂血症、糖尿病、高血圧に関する疾病が2つ以上併発したものをメタボリックシンドロームと診断し、国民の疾病に対する意識改善と早期治療の体制を整えてきた。心疾患、脳血管疾患に起因する動脈硬化症は、血清脂質の中性脂肪増加や低密度リポタンパク (LDL)

コレステロール増加、高密度リポタンパク (HDL) コレステロール低下などの高脂血症と密接な関係がある。<sup>1)</sup> 臨床では動脈硬化疾患の発症や進展抑制のために、スタチンによる治療を行う。

スタチンは 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬で、肝臓細胞内における HMG-CoA 還元酵素を阻害し、コレステロールの生合成を低下させ、肝臓の貯蔵コレステロールを減少させる。<sup>2)</sup> スタチンにより肝臓の貯蔵コレステロールが減少すると、肝細胞膜に LDL 受容体が誘導され、血中の LDL-コレステロールが肝への取り込みを増加し、循環血中コレステロール含量が減少して脂質異常を改善する。<sup>3-6)</sup>

<sup>a</sup>北海道薬科大学薬理学分野, <sup>b</sup>同薬物治療学分野

\*e-mail: kumi@hokuyakudai.ac.jp

1989年に Mevalotin<sup>®</sup> (一般名: pravastatin) が市販されてから、高脂血症の治療薬として使用されているが、2005年に物質特許が切れてからは多数の後発医薬品が市場に普及してきた。政府は国民医療費削減のため、低価格である後発医薬品の使用を義務付けた。しかし、その反面、後発医薬品の品質、有効性、安全性について疑問を持つ医薬品も少なくない。<sup>7-9)</sup> 政田ら<sup>10)</sup>は、ある後発医薬品の中に不純物を検出し、品質や有効性及び安全性についても疑問視している。平野<sup>11)</sup>は、Mevalotin<sup>®</sup>での治療患者30名を、後発医薬品の治療に切り替えたところ、血清総コレステロールとトリグリセリドが有意に上昇したことを報告している。

本研究では、pravastatinの先発医薬品(Mevalotin<sup>®</sup>)と後発医薬品(Mevan<sup>®</sup>)を用いて、1)錠剤のpravastatin含量の比較、2)正常ウサギへの単回投与による血中pravastatin濃度変化の推移と血漿総コレステロール含量を検討し、3)高コレステロール食負荷ウサギへの長期経口投与による血漿脂質量に対する影響を比較した。

## 材料と方法

**1. 錠剤の Pravastatin 含量測定** Pravastatinの先発医薬品である Mevalotin<sup>®</sup> 5, 10 mg 錠(第一三共)と後発医薬品である Mevan<sup>®</sup> 5, 10 mg 錠(日医工)をそれぞれ購入し、日本薬局方含量均一性試験法<sup>12)</sup>に基づき同一ロットの試験錠剤それぞれ10錠ずつ用いた。錠剤は乳鉢と乳棒で粉砕して精製水で調製し、溶液を吸引ろ過後3000 G、10分間遠心分離して上清を被験薬として採取し、*p*-オキシ安息香酸エチル内標準法<sup>13)</sup>を用いた。HPLC(日本分光;ポンプPU-980, 検出器PU-970 検出波長238 nm, Wakopak Column Handy ODS, 50°C)を用い、移動相(流速1.0 ml/min)にリン酸二水素アンモニウム(0.025 M):アセトニトリル=65:35(1%ジブチルアミン含有)で行い、<sup>14)</sup>スタンダードには pravastatin ナトリウム(第一三共より提供)を用いた。Mevalotin<sup>®</sup>, Mevan<sup>®</sup>錠の pravastatin 含量は、日本薬局方の含有均一性試験法に準じて判定値を算出し、判定値が15%を超えない場合を適合とした。なお変動係数と判定値算出は以下の式に従った。

$$\text{変動係数 (\%)} = s \div \bar{X} \times 100$$

$$\text{判定値 (AV)} = |M - \bar{X}| + ks$$

*M*: 特に規定している場合以外は表示量(100.0%)を用いる

$\bar{X}$ :  $x_1, x_2, \dots, x_n$  の平均値

*k*: 判定係数 試料数 *n* が10のとき,  $k=2.2$

*s*: 試料の標準偏差

**2. 正常ウサギにおける Mevalotin<sup>®</sup>錠又は Mevan<sup>®</sup>錠単回投与による血中 Pravastatin 濃度と総コレステロール含量** 本実験は、北海道薬科大学動物実験指針に基づき実施した。雄性日本白色ウサギ(北山ラベス)15羽を購入し、固形飼料(RC-4:オリエンタル酵母)を120 g/day与え、自由給水、人工照明による明暗サイクル環境下(明環境:6-18時, 暗環境:18-6時), 温度23±1°C, 相対湿度55±5%, 換気効率20回/時で自動コントロールされた動物飼育室で飼育した。

正常ウサギ5羽を用いて一夜絶食し、耳介静脈より薬物投与前の採血を行った。Mevalotin<sup>®</sup>錠又は Mevan<sup>®</sup>錠を錠剤のままコッヘルを用いて30 mg/羽(約10 mg/kg)経口投与し、その後経時的に採血を行った。血中 pravastatin 濃度測定は、血液を遠心して血漿に分離し、C<sub>8</sub>カドリッジ(Waters Sep-Pak<sup>®</sup> Cartridges)を用いて固層抽出を行い、HPLCを用いて測定した。血漿総コレステロール含量の測定には(コレステストCHOキット:第一化学薬品)を用いた。採血終了後、再びウサギに通常固形飼料(RC-4:オリエンタル酵母)を与え、1カ月の休薬期間後、再び一夜絶食して、先に行った Mevalotin<sup>®</sup>錠投与群と Mevan<sup>®</sup>錠投与群をクロスオーバーして実施した。

**3. 高コレステロール食負荷ウサギにおける Mevalotin<sup>®</sup>錠又は Mevan<sup>®</sup>錠長期投与による血漿脂質量への影響** ウサギに軽度の高脂血症を誘発するために、正常ウサギ10羽に0.2%コレステロール含有飼料(コレステロール食)を120 g/day与え、2週毎に一夜絶食して、耳介静脈より採血して、総コレステロール, LDL-コレステロール, HDL-コレステロール, TG測定キット(コレステストキット:第一化学薬品)を用いて空腹時の血漿総コレステロール含量を測定した。コレステロール食摂取後、血漿コレステロール含量が前値のおよそ10倍のとなりその上昇程度が緩やかとなったコレステロール食負荷8週目を薬物投与の開始とした。

30 mg/羽 (約 10 mg/kg) の Mevalotin<sup>®</sup>錠又は Mevan<sup>®</sup>錠を 16 週間毎日経口投与した。薬物投与開始してからも 2 週毎に空腹時採血を行い、総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、TG 含量の測定を行い、採血後は再びウサギにコレステロール食を与えた。

**4. 統計学的解析** 含有均一性試験で得られた結果は日本薬局方含有均一性試験法に準じて平均±標準偏差で表示した。ウサギの血清脂質及び pravastatin 血中濃度の値は平均±標準誤差で表示した。正常ウサギへの Mevalotin<sup>®</sup>錠又は Mevan<sup>®</sup>錠単回投与による血漿脂質含量は薬物投与前との paired-*t* test を行い  $p < 0.05$  を有意差ありと判定した。高コレステロール食負荷ウサギに対する薬物投与後の血漿脂質含量は投与前 (コレステロール食負荷 8 週目) との paired-*t* test を行い  $p < 0.05$  を有意差ありと判定した。

## 結 果

**1. Mevalotin<sup>®</sup>錠, Mevan<sup>®</sup>錠の Pravastatin 含量分析** Mevalotin<sup>®</sup>錠と Mevan<sup>®</sup>錠を粉碎し錠剤中に含まれる pravastatin の HPLC によるクロマトグラムでは Mevalotin<sup>®</sup>錠と Mevan<sup>®</sup>錠との間に異なるピークを認めなかった。

Mevalotin<sup>®</sup>と Mevan<sup>®</sup>の錠剤中に含まれる pravastatin 含量分析結果を Table 1 に示した。Mevalotin<sup>®</sup>及び Mevan<sup>®</sup>の 5 mg 錠の変動係数はほぼ同程度であったが、10 mg 錠では Mevalotin<sup>®</sup>の方が Mevan<sup>®</sup>よりも変動係数が小さかった。日本薬局方に基づく含量均一性試験では表示量の 15% を超えない場合を適合としており、この条件では、Mevalotin<sup>®</sup> 10 mg 錠のみ適合となり、Mevalotin<sup>®</sup> 5 mg 錠及び Mevan<sup>®</sup> 5, 10 mg 錠はいずれも不適合となった。

Table 1. The Pravastatin Content of Both Mevalotin<sup>®</sup> and Mevan<sup>®</sup> Tablets

	Mean ± S.D.	Coefficient of variation (%)	Uniformity of dosage units
Mevalotin <sup>®</sup> 5 mg	5.55 ± 0.38	6.85	27.8
Mevan <sup>®</sup> 5 mg	5.38 ± 0.33	6.13	22.2
Mevalotin <sup>®</sup> 10 mg	10.40 ± 0.16	1.54	7.5
Mevan <sup>®</sup> 10 mg	10.30 ± 0.76	7.38	19.7

**2. 正常ウサギの Mevalotin<sup>®</sup>錠又は Mevan<sup>®</sup>錠単回投与による Pravastatin 血中動態と血漿総コレステロール含量の推移** Mevalotin<sup>®</sup>錠又は Mevan<sup>®</sup>錠単回投与による正常ウサギの血中 pravastatin 濃度を Fig. 1 に図示した。Mevalotin<sup>®</sup>錠投与後、時間依存的に血漿中 pravastatin 濃度は上昇し、投与 90 分をピークにいったん減少し、その後再び上昇する 2 相性を描いた [Fig. 1 (A)] のに対し、Mevan<sup>®</sup>錠投与群は、時間依存的に血中 pravastatin 濃度が上昇し、投与 180 分後に定常状態に達し、実験終了時の 360 分まではほぼ保たれたままで、Mevalotin<sup>®</sup>錠のような 2 相性を描かなかった [Fig. 1 (B)]。

血漿総コレステロール含量は Mevalotin<sup>®</sup>錠の投与後時間依存的に減少し始め投与 90–240 分値は前値との有意差を認めた [Fig. 1 (A)] のに対し、Mevan<sup>®</sup>錠の投与ではほとんど変化せず前値との有意差も認めなかった [Fig. 1 (B)]。

**3. 高コレステロール食負荷ウサギの Mevalotin<sup>®</sup>錠又は Mevan<sup>®</sup>錠長期投与による血漿脂質含量への影響** コレステロール食負荷 8 週目より Mevalotin<sup>®</sup>錠を 14 週間投与すると血漿総コレステロール含量が有意に減少し始め、16 週間投与 (実験終了時) では投与前と比較して 68.1 ± 7.7% の減少率となった。一方 Mevan<sup>®</sup>錠では投与前との有意差を認めなかった [Fig. 2 (A)]。

血漿 LDL-コレステロール含量は Mevalotin<sup>®</sup>群では 15 週間の投与により投与前と比較して有意に減少し、投与 16 週間後には 54.9 ± 9.9% の減少率となった。一方、Mevan<sup>®</sup>群では血漿 LDL-コレステロール含量も投与前との変化を認めなかった [Fig. 2 (B)]。

血漿 HDL-コレステロール含量は Mevalotin<sup>®</sup>投与後もほとんど変化を認めず、投与前と比較して投与 2, 7 週間後のみ有意差を認めた。一方、Mevan<sup>®</sup>群では血漿 HDL-コレステロール含量が投与 1, 4, 6 週間後のみ投与前との有意差を認めた [Fig. 2 (C)]。

血漿 TG 含量は Mevalotin<sup>®</sup>又は Mevan<sup>®</sup>投与開始 2 週間後に血漿 TG 含量は一過性の上昇を認めたが Mevalotin<sup>®</sup>群では実験終了時まで投与前との差を認めなかった。一方、Mevan<sup>®</sup>群では投与 14 週間後に血漿 TG 含量が有意に増加した [Fig. 2 (D)]。

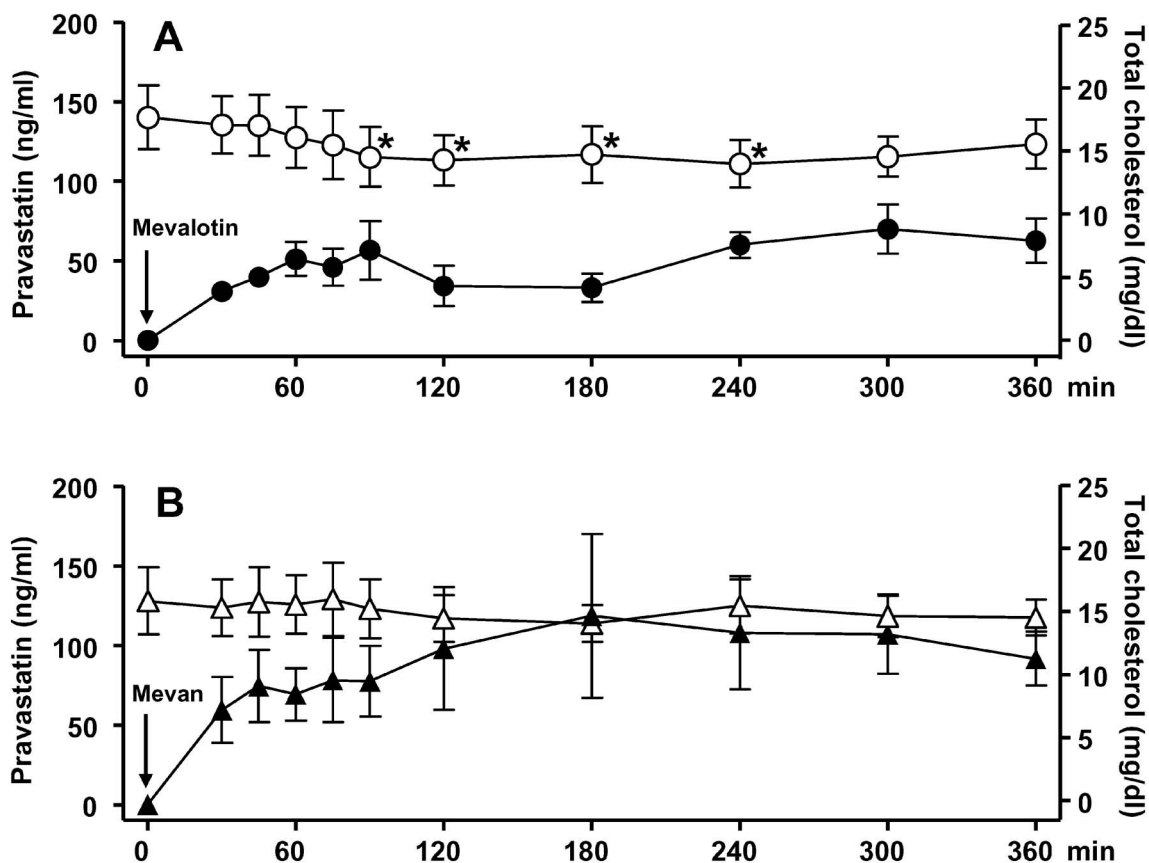


Fig. 1. The Effect of Single Dose of Mevalotin<sup>®</sup> or Mevan<sup>®</sup> on the Pharmacokinetics and Blood Total Cholesterol Level in Normal Rabbits

●: Mevalotin<sup>®</sup> administered group, ○: Plasma total cholesterol changes after oral administration of Mevalotin<sup>®</sup> tablets, ▲: Mevan<sup>®</sup> administered group, △: Plasma total cholesterol changes after oral administration of Mevan<sup>®</sup> tablets. Mean±S.E. (n=5), \*p<0.05 vs. pre-treatment of Mevalotin<sup>®</sup>.

## 考 察

Pravastatin の先発医薬品である Mevalotin<sup>®</sup>錠と、後発医薬品である Mevan<sup>®</sup>錠を用いて、錠剤の pravastatin 含量を HPLC で測定した。Pravastatin 含量分析に HPLC を用いることで、不純物などの検出も可能となる。もし両薬剤間に異なるピークが検出されれば、不純物が生体や薬効にも影響する可能性がある。政田ら<sup>10)</sup>は、後発医薬品の中には不純物を検出し、含量のみならず品質、効果や安全性を疑問視しているが、本実験条件下では錠剤のクロマトグラムにおいて Mevalotin<sup>®</sup>錠と Mevan<sup>®</sup>錠との間に異なるピークは検出されなかった。しかし、pravastatin 含量では Mevalotin<sup>®</sup>10 mg 錠のみが判定値で適合となり、他の Mevalotin<sup>®</sup> 5 mg 錠、Mevan<sup>®</sup> 5, 10 mg 錠はいずれも表示量の 15% 以上となり不適合となった (Table 1)。主薬含量の非均一は、薬物動態、薬理効果にも影響することが示唆

される。

本実験では、ウサギに 30 mg/羽 (10 mg/kg/day) の用量で Mevalotin<sup>®</sup>と Mevan<sup>®</sup>の作用の比較を行った。臨床用量と比較すると高用量だが、Tsuji ら<sup>15)</sup>のプラバスタチンを日本白色ウサギに投与して検討を行った報告や、ウサギではプラバスタチンが人と同程度のコレステロール低下作用を発現するのに、約 37.5 倍の用量が必要であるという報告<sup>16)</sup>を参考にして、投与量を設定した。

正常ウサギへの Mevalotin<sup>®</sup>錠又は Mevan<sup>®</sup>錠単回投与による血中 pravastatin 濃度は、Mevalotin<sup>®</sup>錠投与群は 60–90 分後に定常状態に達したのち、いったん減少し、240 分後に再び高くなるという 2 相性を描いたのに対して、Mevan<sup>®</sup>錠投与群の血中濃度は投与 180 分後まで続きその後実験終了時の 360 分まで高濃度維持され、Mevalotin<sup>®</sup>錠とは異なる薬物動態となった [Fig. 1(A), 1(B)]。Pravastatin は生体内へ取り込まれる際に、小腸刷子縁膜上、肝臓血

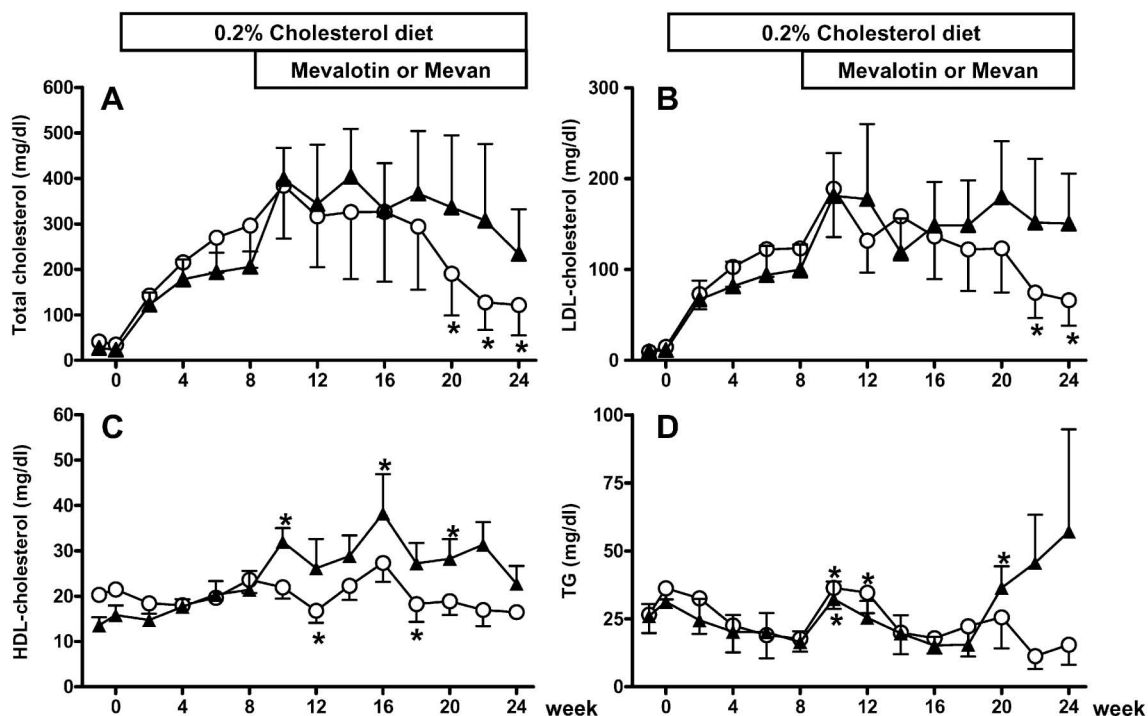


Fig. 2. The Effect of Mevalotin® and Mevan® on Blood Total Cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, and Triglyceride in Dyslipidemic Rabbits

A) ○: Plasma total cholesterol changes before/after oral treatment of Mevalotin® tablets, ▲: Plasma total cholesterol changes before/after oral treatment of Mevan® tablets. B) ○: Plasma LDL-cholesterol changes before/after oral treatment of Mevalotin® tablets, ▲: Plasma LDL-cholesterol changes before/after oral treatment of Mevan® tablets. C) ○: Plasma HDL-cholesterol changes before/after oral treatment of Mevalotin® tablets, ▲: Plasma HDL-cholesterol changes before/after oral treatment of Mevan® tablets. D) ○: Plasma triglyceride (TG) changes before/after oral treatment of Mevalotin® tablets, ▲: Plasma triglyceride (TG) changes before/after oral treatment of Mevan® tablets. Mean ± S.E. ( $n=5$ ), \* $p<0.05$  vs. pre-treatment of Mevalotin® or Mevan® (8 weeks).

管側膜上、胆管側膜上の3つのパートにおける有機アニオントランスポーターを介して薬物が通過することが知られている。<sup>17)</sup> Mevalotin®錠に比べて Mevan®錠の薬物血中濃度の立ち上がり速度が早いことが観察されたのは賦形剤の成分が関連しているのかもしれない。賦形剤の共通成分は、ヒドロキシプロピルセルロース、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、乳糖であるが、非共通成分は Mevalotin®錠の低置換ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムに対して、Mevan®錠ではセルロース及びその他1成分含有となっている。後発医薬品では生物学的同等性のため溶出試験を行っているが、両者の賦形剤の違いが生体での薬物の溶解性又は崩壊性の相違が生じ薬物血中濃度にも影響したのかもしれない。

Mevalotin®錠投与後の血中 pravastatin 濃度上昇が2相性になったことは腸肝循環が関与していることが考えられる。Pravastatin は小腸刷子縁膜上、肝臓血管側膜上、胆管側膜上のトランスポーターを介して非常に効率よい腸肝循環をすることが知られ

ている。<sup>17)</sup> 小腸刷子縁膜上のトランスポーターを介して門脈-小葉間静脈に移行した pravastatin は、肝臓血管側膜上のトランスポーターを介して肝細胞に捕捉され HMG-CoA 還元酵素を阻害するが、捕捉されなかった残りの pravastatin は中心静脈へ移行し全身へ循環し Mevalotin®の1相目の血中濃度上昇を反映していることが考えられる。2相目の血中 pravastatin 濃度上昇は肝細胞で捕捉された pravastatin がグルタチオン抱合され、その抱合体が胆管側膜上のトランスポーターを介して胆汁と一緒に消化管に排泄されたのち、再び吸収したのものによると考えられる。一方、Mevan®錠では速やかに吸収され、門脈-小葉間静脈に移行した pravastatin は肝細胞であまり捕捉されないため、中心静脈へ移行し高濃度の pravastatin が全身循環しているのかもしれない。その理由は、Mevalotin®錠投与による血漿総コレステロール値は徐々にではあるが、統計学的に有意差を持って減少したが、驚いたことに Mevan®錠では Mevalotin®錠よりも血中 pravastatin 濃度が高く維持されていたにもかかわらず血漿総コ

レステロール値はほとんど変化しなかったためである [Fig. 1 (A), 1 (B)]. Mevan<sup>®</sup>による血漿総コレステロール値が減少しなかった原因は、恐らく肝細胞での HMG-CoA 還元酵素阻害が Mevalotin<sup>®</sup>よりも弱いことが考えられる。肝細胞での HMG-CoA 還元酵素阻害効率を減弱させる原因には、pravastatin の肝細胞への取り込みがなんらかの原因で阻害されているか、HMG-CoA 還元酵素阻害そのものの妨害因子が存在しているかなどが挙げられる。もし、Mevan<sup>®</sup>錠に賦形剤あるいは主薬の中に肝臓血管側膜上のトランスポーターが阻害されるような不純物が混入していると、pravastatin の肝細胞への捕捉が阻害され、HMG-CoA 還元酵素阻害効率にも影響し、循環血中 pravastatin 濃度も Mevalotin<sup>®</sup>錠よりも高値を示したのかもしれない。本実験で用いた錠剤の pravastatin 抽出及び HPLC 検出条件下では、両者のクロマトグラムによる異なるピークやリテンションタイムに差を認めなかったが、今回用いた実験条件は pravastatin の抽出及び検出条件なので、その他の成分を検出できなかったのかもしれない。また Mevalotin<sup>®</sup>錠の製造法は 2 種類の微生物を利用した二段階発酵を用いているのに対し、後発医薬品では主薬原料は別のメーカーにより製造されたものを用いている。もし、原料メーカーの製造過程で主薬に不純物などが混在していると主薬含量の不均一や薬物動態及び薬効にも影響したのかもしれない。また、pravastatin のように肝臓で奏効する薬物では、逆に循環血中薬物濃度が高まることは肝細胞以外で作用することを意味し、むしろ副作用に関係するともいえる。

高コレステロール食負荷ウサギへの Mevalotin<sup>®</sup>錠又は Mevan<sup>®</sup>錠の長期投与でも血漿脂質に影響する結果を得た。Mevalotin<sup>®</sup>錠の 16 週間投与は、血漿総コレステロール及び LDL コレステロール含量の減少を有意に認めたが、Mevan<sup>®</sup>錠では投与前との差を認めなかった [Fig. 1 (A), Fig. 1 (B)]. この結果の違いが生じた原因には、やはり主薬含量の不均一や正常ウサギによる結果の相違が長期投与では、より顕著に治療効果に影響したと考えられる。もし、賦形剤に含まれる添加物又は主薬の品質が肝細胞での HMG-CoA 還元酵素阻害効果に影響するのであれば、後発医薬品も先発医薬品と同じ賦形剤や同じ主薬を使えば解決できる。しかし、先発医薬

品は物質特許が切れても製法・製剤特許は残っているので、後発医薬品メーカーは先発医薬品メーカーとまったく同じものを作ることができない。先発医薬品は薬物の製剤化の段階で、非臨床試験及び臨床試験を通じて生体への吸収効率及び肝臓での HMG-CoA 還元酵素阻害効率など、主薬のスクリーニングだけでなく賦形剤においても十分に配慮されているのかもしれない。

厚生労働省のガイドラインによると先発医薬品と後発医薬品の生物学的同等性試験は健康人において行われる。以前、不必要にヒト（健康人）を試験対象とすることを避けるという観点から、生物学的同等性を確認する方法としてヒト試験に代わる *in vitro* 溶出試験や動物試験に替えられる場合が示され、<sup>18)</sup> 厚生科学研究班は経口製剤では溶出試験で生物学的非同等性を防ぐ目的で溶出試験の活用を図るべきと結論し、第 12 改正では溶出試験の目的が生物学的同等性と関連することが明示されている。さらに新ガイドライン<sup>19)</sup>では治療学的同等性が保証されない医薬品を臨床に供給することはできないという考えに基づき、薬効又は副作用などが強い医薬品は、当該医薬品の適応患者でヒトによる試験によって生物学的同等性が保証されなければならないとしている。先発医薬品と後発医薬品との生物学的同等性を論じる場合、溶出試験のほかに薬物動態から C<sub>max</sub> や AUC を例示する。しかし、pravastatin はターゲットが肝細胞の HMG-CoA 還元酵素阻害なので、不必要に循環血中薬物濃度が高まることは、肝細胞以外で作用することになり副作用と関連するため、このような薬物はかならずしも溶出試験や薬物血中濃度だけでは治療学的同等性を証明できないのかもしれない。これから認可される後発医薬品は、患者に対して先発医薬品とのクロスオーバー試験を行い、治療学的にも同等性が証明されていることが必要と考えられる。

以上、Mevalotin<sup>®</sup>錠と Mevan<sup>®</sup>錠は治療学的に同等であるとは言えない。現在普及している後発医薬品が、先発医薬品と治療学的に同等でなければ、治療期間の延長、副作用の増大などを招くと、それに伴う大過は結果的に国民が支払うことになる。既に市販されている後発医薬品について、さらなる市販後調査や治療学的同等性の証明はこれからの課題である。

## REFERENCES

- 1) Itakura H., "Koshikessho Chiryoyaku no Erabikata to Tsukaikata," Nankodo, 2001, pp. 17–21
- 2) Alberts A. W., *Am. J. Cardiol.*, **62**, 10J–15J (1998).
- 3) Reihner E., Rudling M., Stahlberg D., Berglund L., Ewerth S., Bjorkhem I., Einarsson K., Anagelin B., *New Engl. J. Med.*, **323**, 224–228 (1990).
- 4) Kume N., Kita T., Mikami A., Yokode M., Ishii K., Nagano Y., Kawai C., *Circulation*, **79**, 1084–1090 (1989).
- 5) Kovanen P. T., Billhermer D. W., Goldstein J. L., Jaramillo J. J., Brown M. S., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **78**, 1194–1198 (1981).
- 6) Ma P. T., Gil G., Sudhof T. C., Bilheimer D. W., Goldstein J. L., Brown M. S., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **83**, 8370–8374 (1986).
- 7) Hirayama T., *Shin-yaku to Rinsho*, **53**, 796–804 (2004).
- 8) Hirayama T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **30**, 770–776 (2004).
- 9) Kubo S., Nakazawa J., Hasegawa A., Okada K., Ariyoshi N., Kitada K., *Nichibyoyakushi*, **42**, 219–223 (2006).
- 10) Masada M., *LIBRA*, **43**, 2–7 (2006).
- 11) Hirano T., *Prog. Med.*, **25**, 2415–2417 (2005).
- 12) "Japanese Pharmacopeia," Hirokawa shoten, Tokyo, **14**, 2001, pp. B126–B130.
- 13) Arai S., Kodaira K., *LIBRA*, **43**, 8–10 (2006).
- 14) Iacona I., Regazzi M. B., Buggia I., Villani P., Fiorito V., Molinaro M., Guarnone E., *Ther. Drug Monit.*, **16**, 191–195 (1994).
- 15) Tsujita Y., Kuroda M., Shimada Y., Tanzawa K., Arai M., Kaneko I., Tanaka M., Masuda H., Tarumi C., Watanabe Y., Fujii S., *Biochim. Biophys. Acta*, **877**, 50–60 (1986).
- 16) Shiomi M., Ito T., *Prog. Med.*, **18**, 934–938 (1998).
- 17) Watanabe Y., Yamazaki M., Suzuki H., Sugiyama Y., *Prog. Med.*, **18**, 939–950 (1998).
- 18) Kohatsu-iyakuhin no Seibutsugakuteki-doto-sei-shiken guideline, Dec. 22 (1997; H9)-duke *Iyakushin* dai-487-gou, May 31 (2001; H13-Kaisei)-duke *Iyakushin* dai-786-gou (2001).
- 19) Guidance/+ Division of Drugs: <http://www.nihs.go.jp/drug/guide.html> ICH Web 24 November 2006 updated (2006).