

# アジスロマイシン小児用錠 100 mg 「タカタ」 および アジスロマイシン小児用細粒 10% 「タカタ」 の 生物学的同等性試験

田中孝典<sup>1)</sup> 浦原健<sup>2)</sup> 目黒智崇<sup>2)</sup>  
尾崎明芳<sup>2)</sup> 小菅宏喜<sup>2)</sup> 吉田久男<sup>2)</sup>

Bioequivalence studies of  
AZITHROMYCIN Tablets 100 mg 「TAKATA」 for Pediatric and  
AZITHROMYCIN Fine Granules 10% 「TAKATA」 for Pediatric

Takanori TANAKA<sup>1)</sup>, Takeshi URAHARA<sup>2)</sup>, Tomotaka MEGURO<sup>2)</sup>,  
Akiyoshi OZAKI<sup>2)</sup>, Hiroki KOSUGE<sup>2)</sup>, and Hisao YOSHIDA<sup>2)</sup>

1) Medical Co. LTA Dodo Clinic

2) Department of Research and Development, TAKATA SEIYAKU Co., Ltd.

## 要 旨

高田製薬(株)は、ジスロマック®カプセル小児用 100 mg およびジスロマック®細粒小児用 10% (ファイザー(株)製) のジェネリック医薬品として、アジスロマイシン小児用錠 100 mg 「タカタ」 およびアジスロマイシン小児用細粒 10% 「タカタ」を開発した。

アジスロマイシン小児用錠 100 mg 「タカタ」 およびアジスロマイシン小児用細粒 10% 「タカタ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、それぞれ先発医薬品を標準製剤として、溶出挙動を確認した後、健康成人男子志願者を被験者とした 2 剤 2 期のクロスオーバー法により両製剤を絶食下单回経口投与し、投与後 72 時間までの未変化体の血漿中濃度から、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した。

100 mg 製剤の試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ (平均値 ± SD) は、 $AUC_t$  が  $448.50 \pm 131.39$  および  $418.13 \pm 132.94$  ng・hr/mL,  $C_{max}$  が  $80.85 \pm 44.57$  および  $76.94 \pm 35.40$  ng/mL,  $T_{max}$  が  $2.90 \pm 0.95$  および  $2.92 \pm 0.99$  hr,  $AUC_{\infty}$  が  $541.28 \pm 157.28$  および  $505.70 \pm 157.36$  ng・hr/mL, MRT が  $18.49 \pm 1.54$  および  $18.42 \pm 1.99$  hr,  $k_{el}$  が  $0.021 \pm 0.005$  および  $0.021 \pm 0.006$  hr<sup>-1</sup>,  $t_{1/2}$  が  $34.68 \pm 7.10$  および  $34.45 \pm 6.87$  hr であった。判定パラメータの対数値の平均値の差の 90%信頼区間を求めた結果、 $AUC_t$  が  $\log 0.998 \sim \log 1.189$ ,  $C_{max}$  が  $\log 0.876 \sim \log 1.164$  であり、いずれも生物学的同等の許容域である  $\log 0.8 \sim \log 1.25$  の範囲にあった。よって、両製剤は生物学的に同等と判断された。

細粒剤の試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ (平均値 ± SD) は、 $AUC_t$  が  $392.47 \pm 155.56$  および  $401.30 \pm 127.27$  ng・hr/mL,  $C_{max}$  が  $61.22 \pm 34.89$  および  $55.66 \pm 25.86$  ng/mL,  $T_{max}$  が  $3.29 \pm 1.11$  および  $3.11 \pm 1.09$  hr,  $AUC_{\infty}$  が  $478.23 \pm 189.04$  および  $488.87 \pm 159.45$  ng・hr/mL, MRT が  $18.75 \pm 2.71$  および  $18.79 \pm 2.25$  hr,  $k_{el}$  が  $0.023 \pm 0.013$  および  $0.022 \pm 0.009$

$\text{hr}^{-1}$ ,  $t_{1/2}$  が  $34.10 \pm 9.09$  および  $33.97 \pm 8.07$  hr であった。判定パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果,  $\text{AUC}_t$  が  $\log 0.815 \sim \log 1.059$ ,  $C_{\max}$  が  $\log 0.804 \sim \log 1.211$  であり, いずれも生物学的同等の許容域である  $\log 0.8 \sim \log 1.25$  の範囲にあった。よって, 両製剤は生物学的に同等と判断された。

以上のとおり, アジスロマイシン小児用錠 100 mg 「タカタ」およびアジスロマイシン小児用細粒 10% 「タカタ」は, 先発医薬品であるジスロマック®カプセル小児用 100 mg およびジスロマック®細粒小児用 10% と, それぞれ臨床上的有効性および安全性に差はないと考えられた。

**Key words :** Azithromycin Hydrate, bioequivalence, plasma concentration

## はじめに

アジスロマイシン水和物は, ファイザー社が開発した世界初の15員環マクロライド系抗生物質であり, エリスロマイシンの基本骨格に窒素原子を導入することにより, 感染病巣への優れた薬剤移行性と長い半減期を獲得し, 主な使用対象となる軽症から中等症の急性呼吸器感染症に対して1日1回3日間の経口投与で優れた臨床効果を示す。本邦においては, ジスロマック®錠 250 mg, ジスロマック®細粒小児用 (現: ジスロマック®細粒小児用 10%), ジスロマック®カプセル小児用 100 mg として, 2000年3月に成人または小児の各種細菌感染症を適応として承認された<sup>1)</sup>。

高田製薬(株)は, ジスロマック®カプセル小児用 100 mg およびジスロマック®細粒小児用 10% のジェネリック医薬品として, アジスロマイシン小児用錠 100 mg 「タカタ」およびアジスロマイシン小児用細粒 10% 「タカタ」を開発した。

アジスロマイシン小児用錠 100 mg 「タカタ」お

よびアジスロマイシン小児用細粒 10% 「タカタ」について, 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>2)3)</sup> (以下, ガイドラインという) に従い, それぞれ先発医薬品を標準製剤として, 溶出挙動を確認した後, 健康成人男子志願者を被験者とした2剤2期のクロスオーバー法により両製剤を絶食下单回経口投与し, 投与後72時間までの未変化体の血漿中濃度から, 試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した。

## I. 試験方法

### 1. 製 剤

治験薬は表1のものを用いた。試験製剤は実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造された。なお, 100 mg 製剤については, ガイドラインに従い選択した pH 6.8 (崩壊試験の第2液) の溶出試験液で, ジスロマック®カプセル小児用 100 mg の3ロットについて溶出試験 (パドル法, 50 rpm, 各ロット  $n=6$ ) を行い, 中間の溶出性を示したロットを標準製剤とした。また, 細粒剤については, 同

表1 治験薬

項 目	100 mg 製剤		細 粒 剤	
	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤
製 剤 名	アジスロマイシン 小児用錠 100 mg 「タカタ」	ジスロマック®カプセル 小児用 100 mg	アジスロマイシン 小児用細粒 10% 「タカタ」	ジスロマック®細粒 小児用 10%*
製 造 会 社	高田製薬(株)	ファイザー(株)	高田製薬(株)	ファイザー(株)
表 示 量	1 錠中アジスロマイシン水和物 104.8 mg [アジスロマイシンとして 100 mg (力価)] を含有する。		1 g 中アジスロマイシン水和物 104.8 mg [アジスロマイシンとして 100 mg (力価)] を含有する。	
ロット番号	AZ0T04	0564101B	AM0F04	0564457

\*生物学的同等性試験の実施当時は「ジスロマック®細粒小児用」(2009年に名称変更)

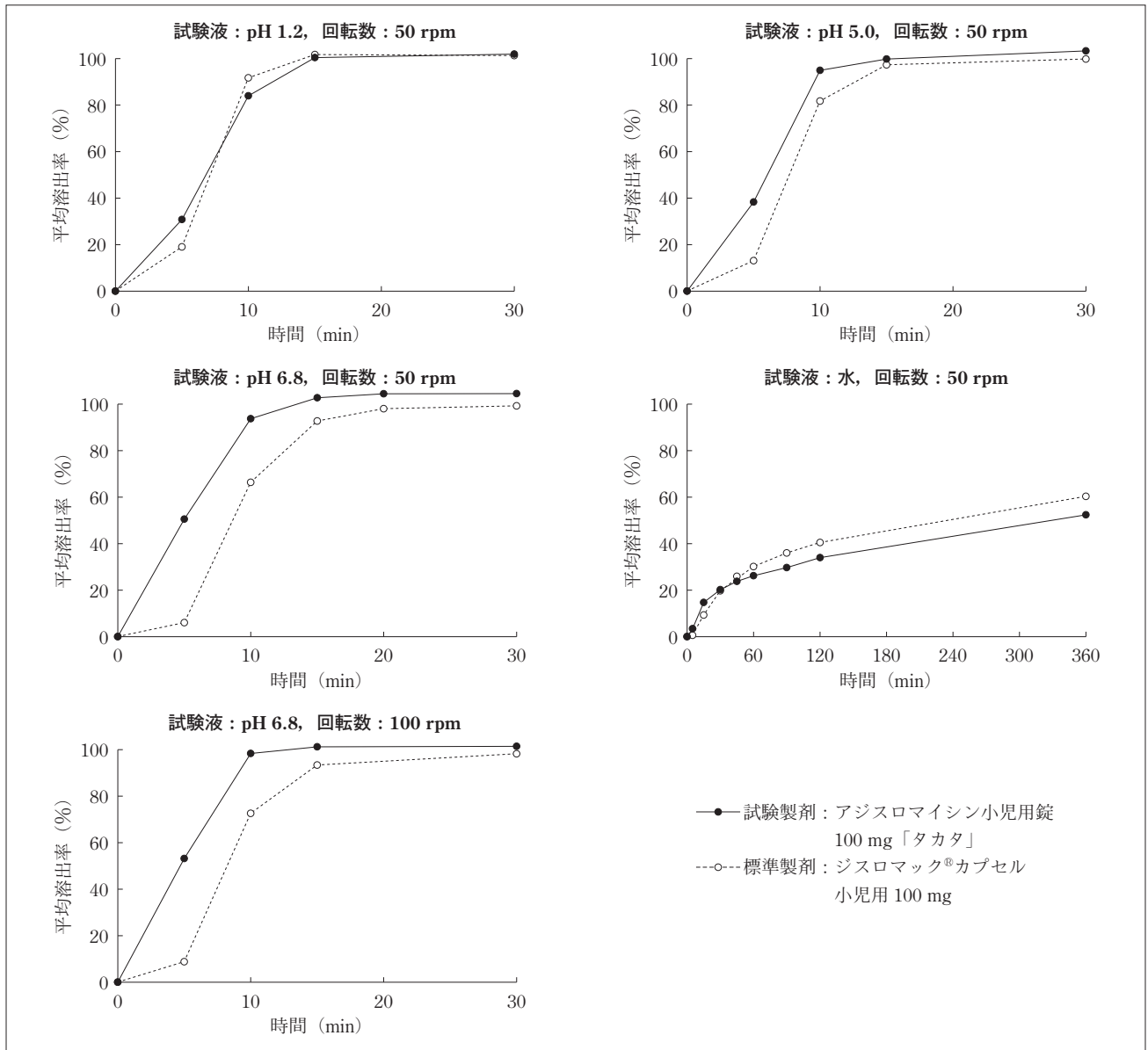


図1 溶出試験における平均溶出曲線 (パドル法, 各条件 n = 12) <100 mg 製剤>

様に選択した pH 5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液) の溶出試験液で, ジスロマック®細粒小児用 (現: ジスロマック®細粒小児用 10%) の 3 ロットについて溶出試験 (パドル法, 50 rpm, 各ロット n = 6) を行い, 中間の溶出性を示したロットを標準製剤とした。

100 mg 製剤の試験製剤および標準製剤について, pH 1.2 (崩壊試験の第 1 液), pH 5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液), pH 6.8 (崩壊試験の第 2 液) および水を試験液とした溶出試験 (パドル法, 50 rpm または 100 rpm, 各条件 n = 12) を実施した。この結果は図 1 に示すとおりであり, いずれの試験条件においてもガイドラインの基準を満たしてお

り, 両製剤の溶出挙動は同等であると判定された。

細粒剤の試験製剤および標準製剤について, pH 1.2 (崩壊試験の第 1 液), pH 4.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液), pH 6.8 (崩壊試験の第 2 液) および水を試験液とした溶出試験 (パドル法, 50 rpm または 100 rpm, 各条件 n = 12) を実施した。この結果は図 2 に示すとおりであり, pH 6.8 (100 rpm) を試験液とした際にガイドラインの基準から外れており, 両製剤の溶出挙動は同等であると判定されなかった。

## 2. 治験計画

本治験は, 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP) を遵守し, 医療法人相生会の臨

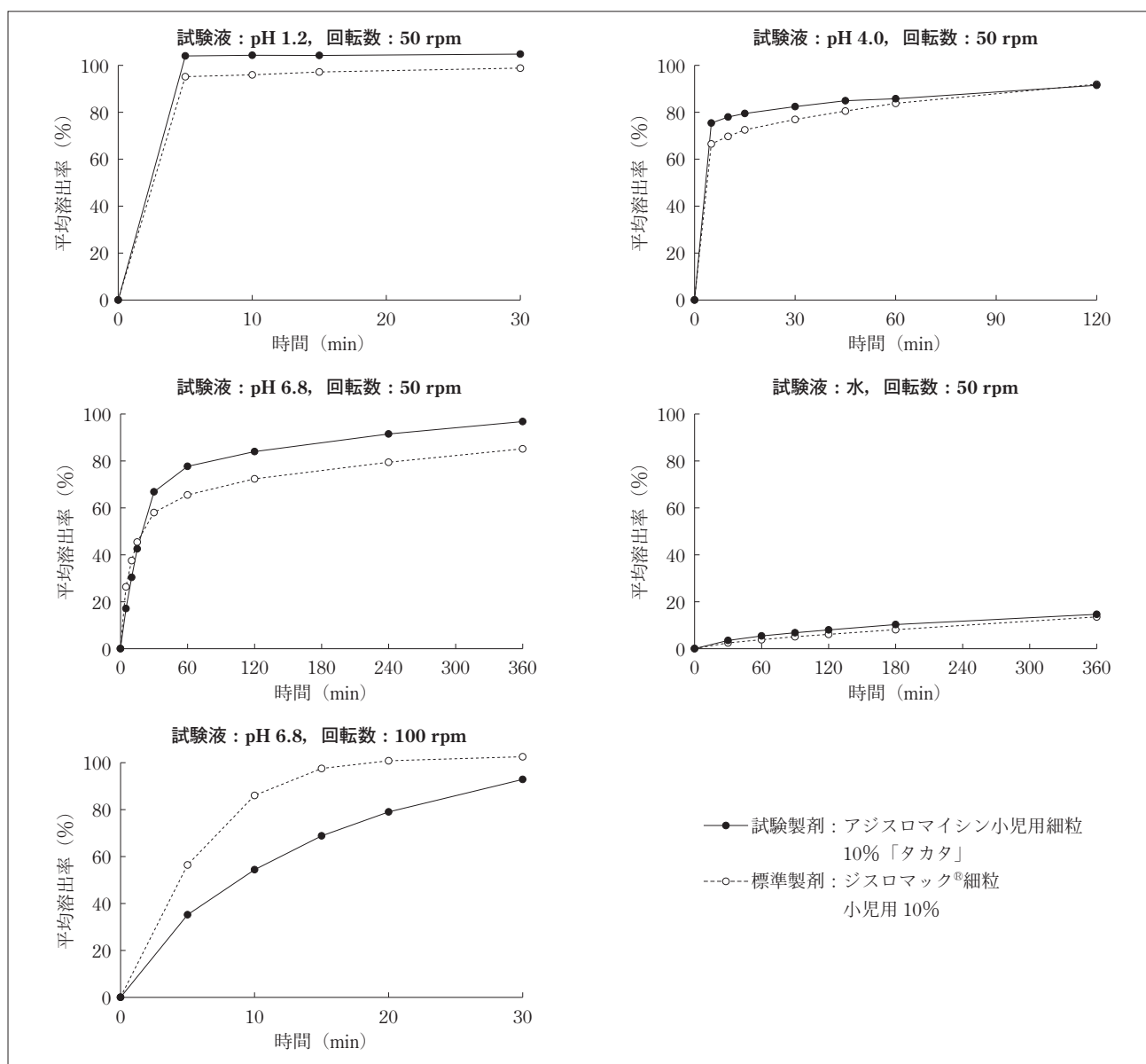


図2 溶出試験における平均溶出曲線 (パドル法, 各条件 n = 12) <細粒剤>

床試験審査委員会の承認を得た治験実施計画書に従って実施した。

### 3. 被験者

投与前1カ月以内に事前健診を実施し、治験責任医師または治験分担医師が適当と判断した健康成人男子志願者を被験者とした。なお、被験者には事前に治験の目的、方法、予測される不利益、その他治験に必要な事項について説明文書に基づき十分な説明を行い、全員から本人の自由意思に基づき、文書による治験参加の同意を得た。

### 4. 投与方法および投与量

100 mg 製剤は本試験として被験者24名を1群12名の2群に、例数追加試験として被験者24名を

1群12名の2群に無作為に分け、各々試験製剤と標準製剤をラテン方格に割り付けた。細粒剤は本試験として被験者24名を1群12名の2群に、例数追加試験として被験者14名を1群7名の2群に無作為に分け、各々試験製剤と標準製剤をラテン方格に割り付けた。なお、休薬期間は100 mg 製剤および細粒剤とも初回投与後21日以上とした(表2)。

製剤の投与は2剤2期のクロスオーバー法による絶食下单回経口投与とし、投与前日の夕食後から10時間以上絶食させた翌朝の空腹時、100 mg 製剤は試験製剤1錠または標準製剤1カプセルを、細粒剤は試験製剤または標準製剤1g (いずれもアジスロマイシンとして100 mg (力価) : 1投与単位)

表2 割り付け

〈100 mg 製剤〉

本試験

群	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
1	12名	標準製剤	21日以上	試験製剤
2	12名	試験製剤		標準製剤

例数追加試験

群	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
1	12名	標準製剤	21日以上	試験製剤
2	12名	試験製剤		標準製剤

〈細粒剤〉

本試験

群	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
1	12名	標準製剤	21日以上	試験製剤
2	12名	試験製剤		標準製剤

例数追加試験

群	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
1	7名	標準製剤	21日以上	試験製剤
2	7名	試験製剤		標準製剤

を、水 150 mL とともに経口投与した。なお、投与後 4 時間までは絶食とした。

### 5. 被験者の管理

被験者は投与日の前日（入院日）の 16 時から投与後 72 時間の検査終了時まで入院とし、治験責任医師または治験分担医師の管理下においた。入院期間中は、指定されたもの以外の飲食物の摂取を禁止し、第 I 期、第 II 期は同一献立とした。治験の実施中、治験責任医師は被験者の安全に対して十分な監視体制をとり、自覚症状・他覚所見とあわせて治験の進行の是非を確認し、有害事象が発現した場合には治験責任医師または治験分担医師が被験者に適切な処置を施すこととした。

### 6. 臨床観察および検査項目

第 I 期、第 II 期ともに、治験スケジュール（表 3）に従い医師の診察、生理学的検査および臨床検査を実施した。また、治験実施期間中に発現した自覚症状および他覚所見については、適宜治験責任医師または治験分担医師が確認した。

#### (1) 診 察

問診、聴診、触診等

#### (2) 生理学的検査

血圧（臥位）、脈拍数（臥位）、体温、安静時 12 誘導心電図

#### (3) 臨床検査

##### ① 血液学的検査

白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数、白血球分類（NEUTRO, LYMPHO, MONO, EOSINO, BASO）

##### ② 血液生化学的検査

総蛋白、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、 $\gamma$ -GTP、CK（CPK）、総コレステロール、トリグリセリド、尿酸、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール

##### ③ 尿検査

蛋白定性、糖定性、潜血反応、ウロビリノーゲン

表3 治験スケジュール

	時刻	経過時間 (hr)	薬剤投与	食事	観察・検査項目					
					自覚症状 他覚所見	診察	生理学的検査		臨床検査	薬物濃度 測定用採血
							血圧 脈拍数 体温	心電図		
入院日	16:00	- 17 (入院)								
	17:00	- 16						○*		
	19:00	- 14		○						
1日目	投与前					○	○	○	○	○
	9:00	0	○							○
	9:30	0.5								○
	10:00	1								○
	11:00	2								○
	12:00	3				○	○	○		○
	13:00	4		○						○
	14:00	5								○
	15:00	6								○
	17:00	8								○
	19:00	10		○						○
	21:00	12								○
2日目	9:00	24		○		○	○			○
	13:00	28		○						
	19:00	34		○						
3日目	9:00	48		○		○				○
	13:00	52		○						
	19:00	58		○						
4日目 (退院)	9:00	72		○		○	○	○	○	○

\*入院日の検査として以下の検査項目を実施

血液学的検査	白血球数, 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット, 血小板数
血液生化学的検査	総ビリルビン, AST (GOT), ALT (GPT), ALP, $\gamma$ -GTP

## 7. 採血時間および採血方法

文献<sup>4)5)</sup>を参考とし、投与前、投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48および72時間の計13回、ヘパリンナトリウム加真空採血管を用い、前腕静脈からそれぞれ5 mLの血液を採取した。採取した血液は速やかに4°C、毎分3000回転で10分間遠心分離して血漿を分取し、得られた血漿を分析時まで-20°C以下で凍結保存した。

## 8. 血漿中濃度の測定

血漿中の未変化体濃度はLC/MS/MS法により測定した。本測定法の定量範囲は1~200 ng/mLであり、分析法バリデーションの結果、特異性、直線性、真度、精度(併行精度、室内再現精度)および安定性(血漿中、試料溶液中)のいずれの項目においても良好な結果が得られた。

## 9. 生物学的同等性の評価

ガイドラインに従い、以下のとおり評価した。解析方法については、PSAG-CP<sup>®</sup> (株)アズメディカ製)を参考とした。なお、定量限界 (1 ng/mL) 未満の測定値は「0」として解析した。

### (1) パラメータ

最終採血時間 (投与後 72 時間) までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC<sub>t</sub>) および最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) を生物学的同等性の判定パラメータ、最高血漿中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>)、無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC<sub>∞</sub>)、平均滞留時間 (MRT) および消失速度定数 (k<sub>el</sub>) を参考パラメータとし、別に消失半減期 (t<sub>1/2</sub>) を求めた。なお、AUC<sub>t</sub> は実測値に基づいて台形法により求め、C<sub>max</sub> は実測値の最大値を用いた。また、k<sub>el</sub> の算出は、消失相の最終観測点からさかのぼって「0」 (定量限界未満) を除く 3 ~ 5 点に対して最小二乗法を適用し、最も相関係数 (r) の大きい直線の勾配を採用した。

### (2) 分散分析

AUC<sub>∞</sub>、MRT および k<sub>el</sub> については対数変換データ、T<sub>max</sub> については未変換データにつき、2×2 ラテン方格法による分散分析を行った。

### (3) 生物学的同等性の判定

試験製剤と標準製剤の AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間 (非対称、最短区間) が、log 0.8 ~ log 1.25 の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定することとした。なお、100 mg 製剤は、ガイドラインで規定された溶出試験のすべての試験条件で試験製剤と標準製剤の溶出挙動が同等であると判定されており、また、本試験で総被験者数 20 名 (1 群 10 名) 以上あるいは本試験と例数追加試験を併せて総被験者数 30 名以上の基準を満足していることから、上記の判定に適合しない場合でも、試験製剤と標準製剤の AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差が log 0.90 ~ log 1.11 の場合には、両製剤は生物学的に同等と判定することとした。

## II. 100 mg 製剤の試験結果

被験者 24 名 (解析対象 22 名) で本試験を実施した結果、試験製剤および標準製剤投与後の未変化体の薬物動態パラメータ (平均値 ± SD) は、

AUC<sub>t</sub> が 481.51 ± 144.38 および 421.93 ± 143.68 ng·hr/mL、C<sub>max</sub> が 78.05 ± 39.53 および 76.08 ± 36.68 ng/mL であり、未変化体の AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、AUC<sub>t</sub> が log 1.043 ~ log 1.278、C<sub>max</sub> が log 0.833 ~ log 1.176 であった。C<sub>max</sub> については生物学的同等の許容域である log 0.8 ~ log 1.25 の範囲にあったものの、AUC<sub>t</sub> については生物学的同等の許容域から外れており、また、対数値の平均値の差も log 0.90 ~ log 1.11 の範囲になかったことから、試験製剤と標準製剤が生物学的に同等であると判定するには至らなかった。そこで、ガイドラインに基づき、本試験と同一の治験実施計画書で実施した例数追加試験を併合して、生物学的同等性の評価を行った。

### 1. 被験者

本試験では 24 名中 1 名が本人の申し出により脱落、1 名が急性胃腸炎と考えられる有害事象の発現により中止した。例数追加試験では 24 名中 1 名が感冒と考えられる有害事象の発現により中止した。よって、生物学的同等性の評価対象は 45 名、安全性の評価対象は治験薬が投与された 48 名となった。なお、被験者 48 名の年齢は 20 ~ 35 歳、体重は 50.4 ~ 81.6 kg、BMI は 18.5 ~ 24.9 であった。

### 2. 薬物動態

試験製剤および標準製剤経口投与後の各被験者の血漿中未変化体濃度の推移を図 3 に、平均血漿中未変化体濃度の推移を図 4 に、薬物動態パラメータを表 4 にそれぞれ示した。

試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ (平均値 ± SD) は、AUC<sub>t</sub> が 448.50 ± 131.39 および 418.13 ± 132.94 ng·hr/mL、C<sub>max</sub> が 80.85 ± 44.57 および 76.94 ± 35.40 ng/mL、T<sub>max</sub> が 2.90 ± 0.95 および 2.92 ± 0.99 hr、AUC<sub>∞</sub> が 541.28 ± 157.28 および 505.70 ± 157.36 ng·hr/mL、MRT が 18.49 ± 1.54 および 18.42 ± 1.99 hr、k<sub>el</sub> が 0.021 ± 0.005 および 0.021 ± 0.006 hr<sup>-1</sup>、t<sub>1/2</sub> が 34.68 ± 7.10 および 34.45 ± 6.87 hr であった。

### 3. 生物学的同等性の評価

判定パラメータ (AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>) の平均値の差と平均値の差の 90% 信頼区間を表 5 に、参考パラメータ (T<sub>max</sub>、AUC<sub>∞</sub>、MRT、k<sub>el</sub>) の分散分析における製剤間の検定結果を表 6 にそれぞれ示した。

判定パラメータの対数値の平均値の差の 90% 信

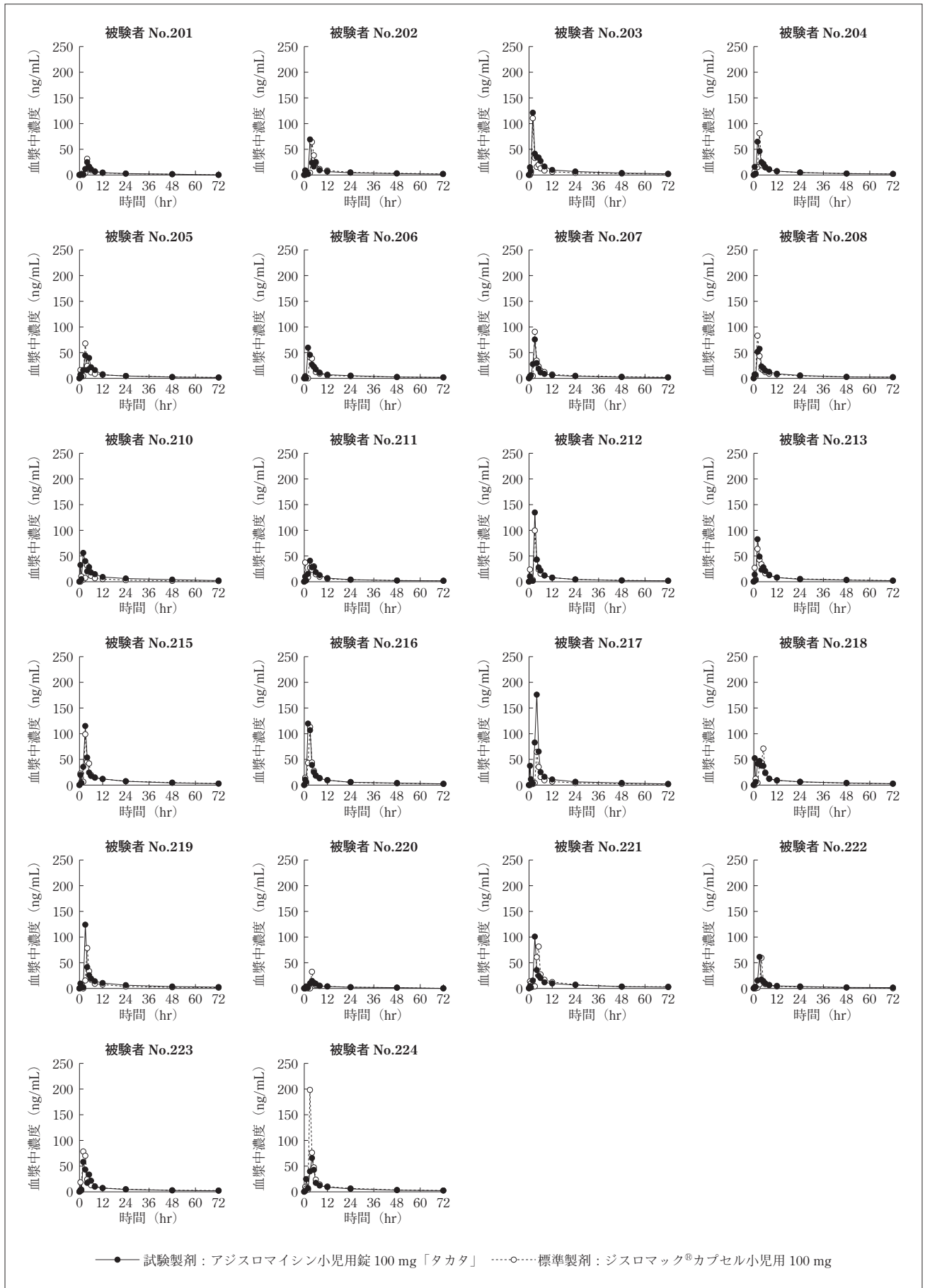


図3 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移 (100 mg 製剤) ①



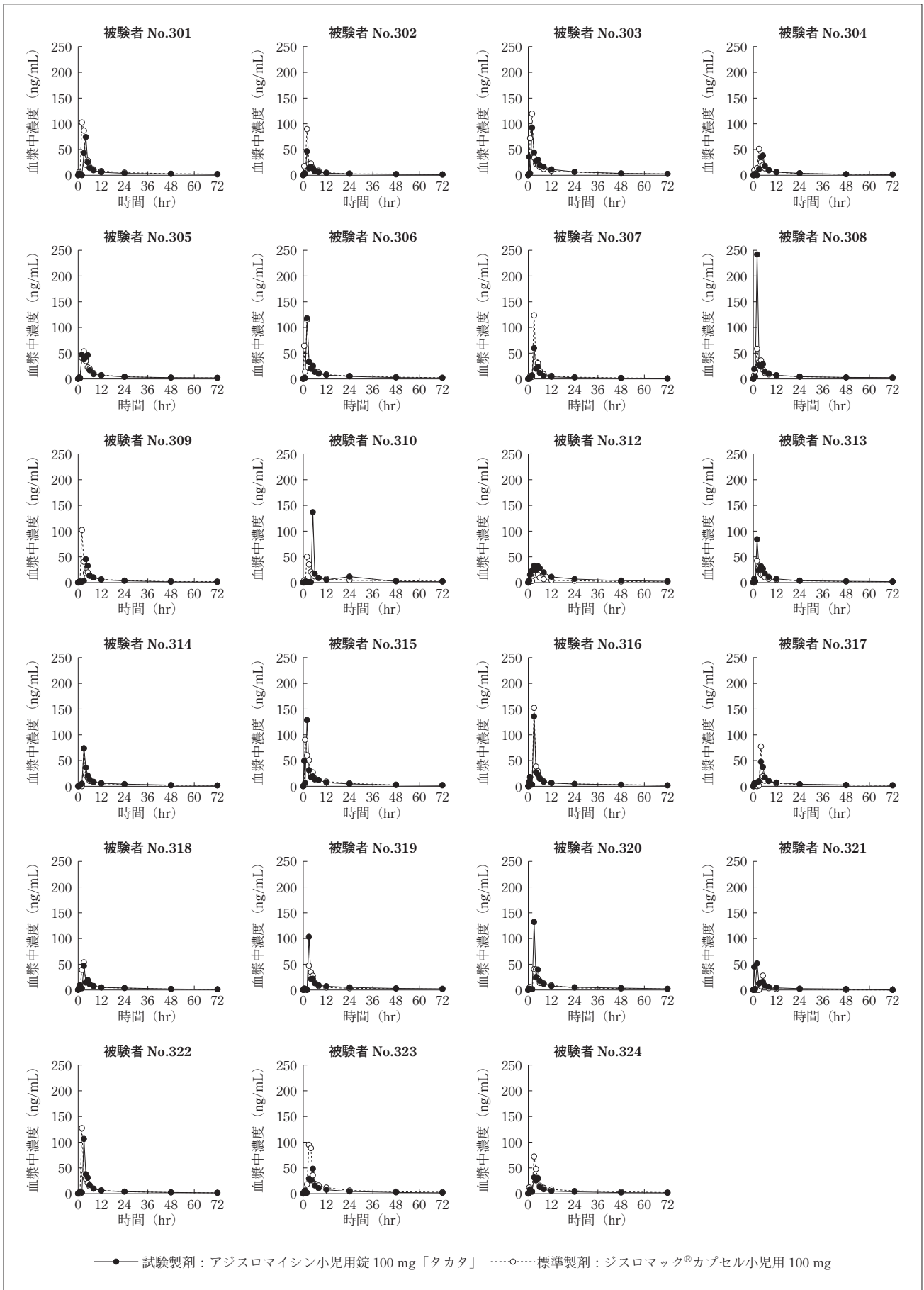


図3 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移 (100 mg 製剤) ②

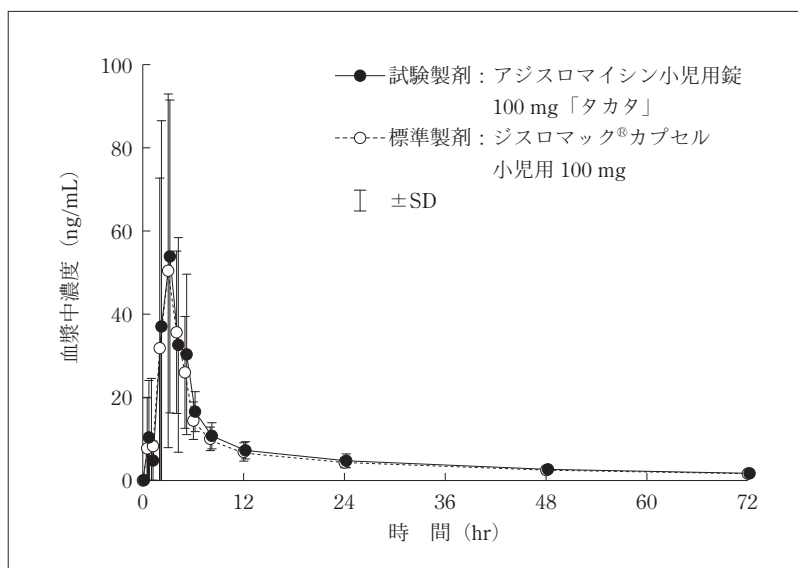


図4 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 45)  
 <100 mg 製剤>

表4 薬物動態パラメータ <100 mg 製剤>

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	448.50 ± 131.39	418.13 ± 132.94
C <sub>max</sub> (ng/mL)	80.85 ± 44.57	76.94 ± 35.40
T <sub>max</sub> (hr)	2.90 ± 0.95	2.92 ± 0.99
AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	541.28 ± 157.28	505.70 ± 157.36
MRT (hr)	18.49 ± 1.54	18.42 ± 1.99
k <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.021 ± 0.005	0.021 ± 0.006
t <sub>1/2</sub> (hr)	34.68 ± 7.10	34.45 ± 6.87

平均値 ± SD (n = 45)

表5 判定パラメータの平均値の差と平均値の差の  
 90%信頼区間 <100 mg 製剤>

パラメータ	AUC <sub>t</sub> (対数変換)	C <sub>max</sub> (対数変換)
平均値の差	log 1.089	log 1.010
平均値の差の 90%信頼区間	下側限界値 log 0.998 上側限界値 log 1.189	log 0.876 log 1.164

表6 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果 <100 mg 製剤>

パラメータ	T <sub>max</sub> (未変換)	AUC <sub>∞</sub> (対数変換)	MRT (対数変換)	k <sub>el</sub> (対数変換)
p 値	0.9384	0.1252	0.6816	0.8821

表7 有害事象一覧 (100 mg 製剤)

治験薬	被験者 No.	有害事象 (発現時期)	程度	処置	転帰 (消失・回復確認時期)	治験薬との 関連性
標準製剤	209	腹痛 (投与日)	中等度 重篤でない	あり	消失 (投与2日目)	多分関連なし
		下痢 (投与日および投与2日目)	中等度 重篤でない	あり	消失 (投与3日目)	多分関連なし
		悪心 (投与日)	中等度 重篤でない	あり	消失 (投与2日目)	多分関連なし
		嘔吐 (投与日)	中等度 重篤でない	あり	消失 (投与日)	多分関連なし
		白血球数増加 (投与日の臨床検査)	重篤でない	なし	回復 (投与8日目の追跡検査)	多分関連なし
		好中球増加 (投与日の臨床検査)	重篤でない	なし	回復 (投与8日目の追跡検査)	多分関連なし
		リンパ球減少 (投与日の臨床検査)	重篤でない	なし	回復 (投与8日目の追跡検査)	多分関連なし
試験製剤	311	鼻水 (投与前日)	軽度 重篤でない	なし	消失 (投与4日目)	関連なし
		頭痛 (投与日)	軽度 重篤でない	なし	消失 (投与3日目)	関連なし
		体温上昇 (投与日)	重篤でない	なし	回復 (投与3日目)	関連なし

頼区間を求めた結果、 $AUC_t$  が  $\log 0.998 \sim \log 1.189$ 、 $C_{max}$  が  $\log 0.876 \sim \log 1.164$  と、いずれも生物学的同等の許容域である  $\log 0.8 \sim \log 1.25$  の範囲にあり、生物学的に同等と判断された。また、参考パラメータの分散分析の結果、いずれのパラメータも製剤間に有意差 ( $p < 0.05$ ) は認められなかった。

以上のとおり、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

#### 4. 安全性

治験薬が投与された被験者 48 名を安全性の評価対象とした。試験製剤が投与された 1 名に 3 件、標準製剤が投与された 1 名に 7 件の有害事象が認められた (表 7)。

試験製剤で認められた有害事象は軽度の鼻水、頭痛ならびに体温上昇であり、感冒による症状と考えられることから、治験薬との関連性は「関連なし」と判断した。いずれも処置なく消失または回復を確認した。

標準製剤で認められた有害事象は中等度の腹痛、

下痢、悪心および嘔吐ならびに白血球数増加、好中球増加およびリンパ球減少であり、急性胃腸炎による症状と考えられた。ただし、治験薬との関連は完全に否定できず、治験薬との関連性は「多分関連なし」と判断した。適切な処置を施し消失または回復を確認した。

なお、臨床検査値については、その他の被験者においても基準値からの逸脱が散見されたものの、いずれも生理的変動または被験者固有の変動の範囲内と考えられ、臨床上問題となる所見は認められなかった。

以上のことから、安全性について問題はないと判断した。

### III. 細粒剤の試験結果

被験者 24 名で本試験を実施した結果、試験製剤および標準製剤投与後の未変化体の薬物動態パラメータ (平均値  $\pm$  SD) は、 $AUC_t$  が  $361.38 \pm 167.82$  および  $383.91 \pm 130.37$  ng $\cdot$ hr/mL、 $C_{max}$  が  $59.06 \pm 41.19$  および  $53.33 \pm 29.41$  ng/mL であり、

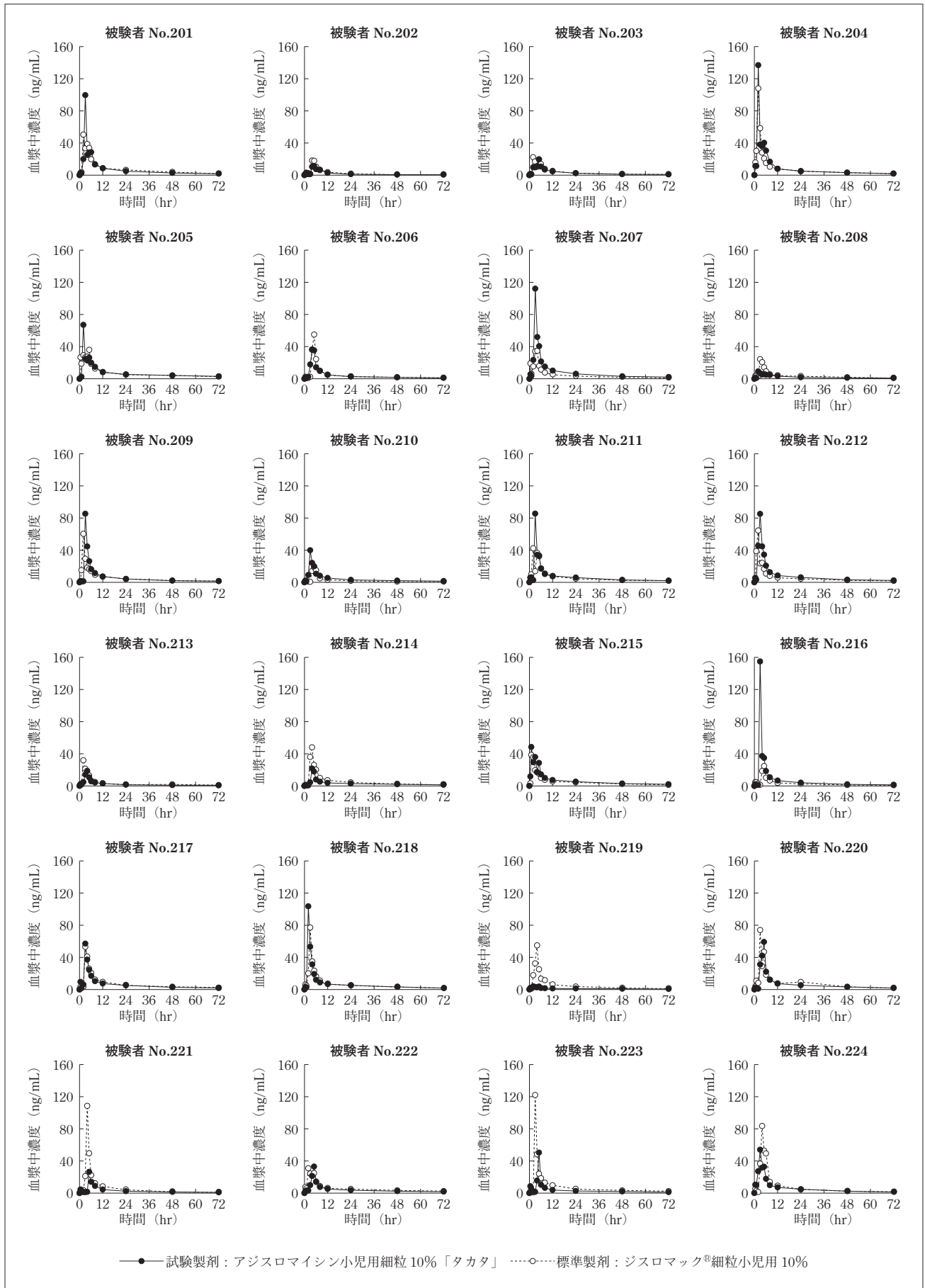


図5 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移〈細粒剤〉①

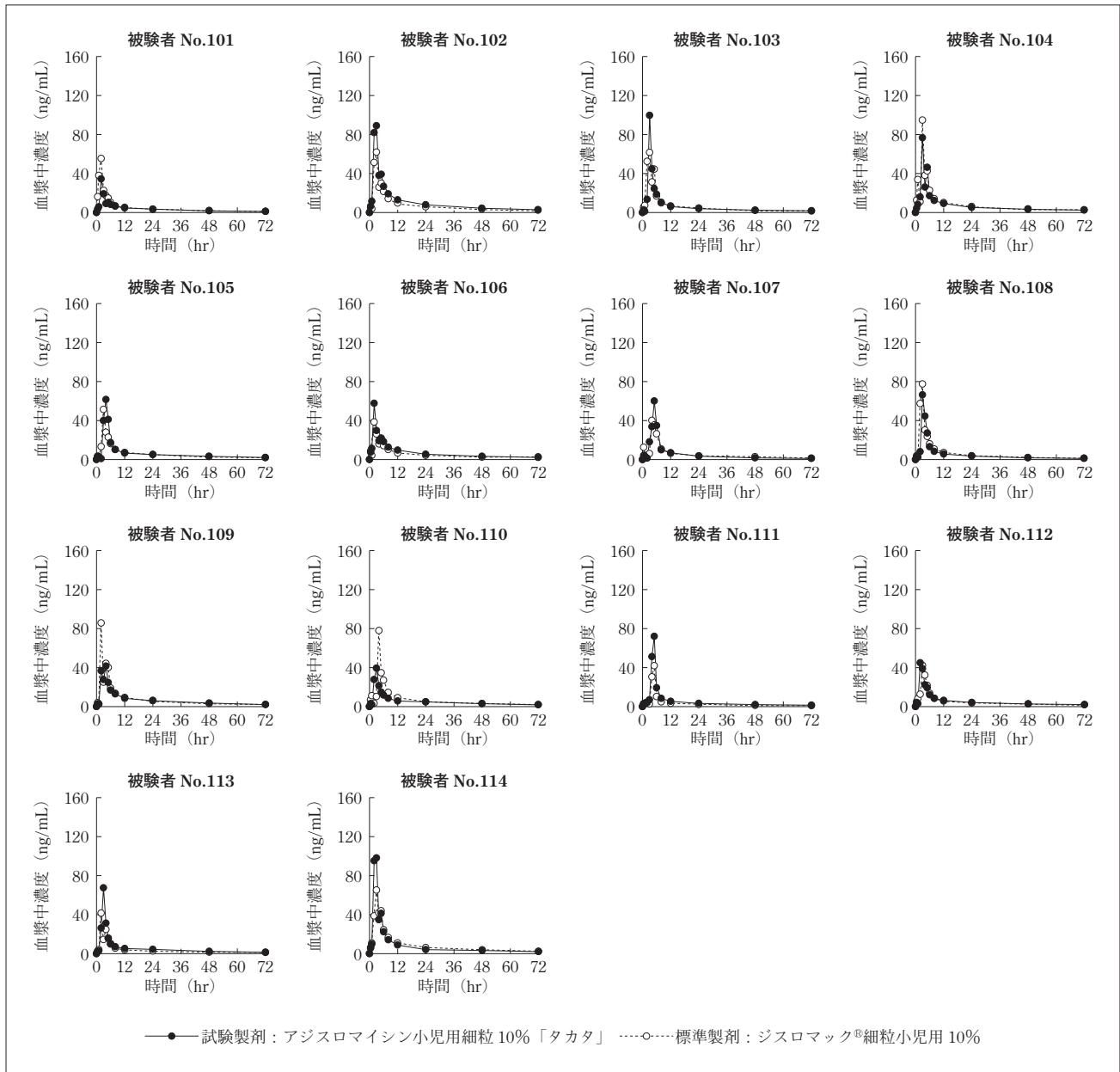


図5 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移〈細粒剤〉②

未変化体の  $AUC_t$ 、 $C_{max}$  の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、 $AUC_t$  が  $\log 0.714 \sim \log 1.054$ 、 $C_{max}$  が  $\log 0.687 \sim \log 1.274$  であった。 $AUC_t$ 、 $C_{max}$  とともに生物学的同等の許容域から外れていたことから、試験製剤と標準製剤が生物学的に同等であると判定するには至らなかった。そこで、ガイドラインに基づき、本試験と同一の治験実施計画書で実施した例数追加試験を併合して、生物学的同等性の評価を行った。

### 1. 被験者

本試験 (24 名) および例数追加試験 (14 名) をとおして、中止・脱落した被験者はなく、全被験者

(38 名) を生物学的同等性および安全性の評価対象とした。なお、被験者 38 名の年齢は 20 ~ 33 歳、体重は 50.0 ~ 86.7 kg、BMI は 18.7 ~ 24.8 であった。

### 2. 薬物動態

試験製剤および標準製剤経口投与後の各被験者の血漿中未変化体濃度の推移を図 5 に、平均血漿中未変化体濃度の推移を図 6 に、薬物動態パラメータを表 8 にそれぞれ示した。

試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ (平均値  $\pm$  SD) は、 $AUC_t$  が  $392.47 \pm 155.56$  および  $401.30 \pm 127.27$  ng・hr/mL、 $C_{max}$  が

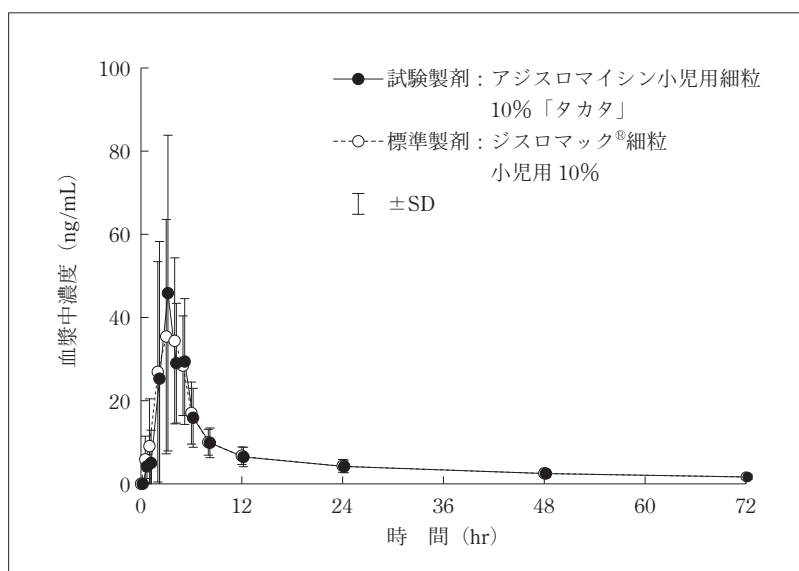


図6 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 38)  
〈細粒剤〉

表8 薬物動態パラメータ 〈細粒剤〉

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	392.47 ± 155.56	401.30 ± 127.27
C <sub>max</sub> (ng/mL)	61.22 ± 34.89	55.66 ± 25.86
T <sub>max</sub> (hr)	3.29 ± 1.11	3.11 ± 1.09
AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	478.23 ± 189.04	488.87 ± 159.45
MRT (hr)	18.75 ± 2.71	18.79 ± 2.25
k <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.023 ± 0.013	0.022 ± 0.009
t <sub>1/2</sub> (hr)	34.10 ± 9.09	33.97 ± 8.07

平均値 ± SD (n = 38)

表9 判定パラメータの平均値の差と平均値の差の  
90%信頼区間 〈細粒剤〉

パラメータ	AUC <sub>t</sub> (対数変換)	C <sub>max</sub> (対数変換)
平均値の差	log 0.929	log 0.987
平均値の差の 90%信頼区間	下側限界値 log 0.815 上側限界値 log 1.059	log 0.804 log 1.211

表10 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果 〈細粒剤〉

パラメータ	T <sub>max</sub> (未変換)	AUC <sub>∞</sub> (対数変換)	MRT (対数変換)	k <sub>el</sub> (対数変換)
p 値	0.4190	0.3732	0.7746	0.8142

表 11 有害事象一覧 (細粒剤)

治験薬	被験者 No.	有害事象 (発現時期)	程度	処置	転帰 (消失・回復確認時期)	治験薬との 関連性
試験製剤	214	頭痛 (投与3日目)	軽度 重篤でない	なし	消失 (投与6日目)	関連なし
		体温上昇 (投与4日目)	重篤でない	あり	回復 (投与5日目)	関連なし
		好中球増加 (投与72時間後の臨床検査)	重篤でない	なし	回復 (投与22日目の臨床検査)	関連なし
		リンパ球減少 (投与72時間後の臨床検査)	重篤でない	なし	回復 (投与22日目の臨床検査)	関連なし

61.22 ± 34.89 および 55.66 ± 25.86 ng/mL,  $T_{max}$  が 3.29 ± 1.11 および 3.11 ± 1.09 hr,  $AUC_{\infty}$  が 478.23 ± 189.04 および 488.87 ± 159.45 ng・hr/mL, MRT が 18.75 ± 2.71 および 18.79 ± 2.25 hr,  $k_{el}$  が 0.023 ± 0.013 および 0.022 ± 0.009 hr<sup>-1</sup>,  $t_{1/2}$  が 34.10 ± 9.09 および 33.97 ± 8.07 hr であった。

### 3. 生物学的同等性の評価

判定パラメータ ( $AUC_t$ ,  $C_{max}$ ) の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間を表9に、参考パラメータ ( $T_{max}$ ,  $AUC_{\infty}$ , MRT,  $k_{el}$ ) の分散分析における製剤間の検定結果を表10にそれぞれ示した。

判定パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果,  $AUC_t$  が log 0.815 ~ log 1.059,  $C_{max}$  が log 0.804 ~ log 1.211 と, いずれも生物学的同等の許容域である log 0.8 ~ log 1.25 の範囲にあり, 生物学的に同等と判断された。また, 参考パラメータの分散分析の結果, いずれのパラメータも製剤間に有意差 ( $p < 0.05$ ) は認められなかった。

以上のとおり, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

### 4. 安全性

治験薬が投与された被験者38名を安全性の評価対象とした。試験製剤が投与された1名に4件の有害事象が認められた(表11)。その内訳は軽度の頭痛ならびに体温上昇, 好中球増加およびリンパ球減少であり, 感冒による症状と考えられることから, 治験薬との関連性は「関連なし」と判断した。適切な処置を施し消失または回復を確認した。

なお, 臨床検査値については, その他の被験者においても基準値からの逸脱が散見されたものの, い

ずれも生理的変動または被験者固有の変動の範囲内と考えられ, 临床上問題となる所見は認められなかった。

以上のことから, 安全性について問題はないと判断した。

## IV. 考 察

高田製薬(株)は, ジスロマック®カプセル小児用100 mg およびジスロマック®細粒小児用10%のジェネリック医薬品として, アジスロマイシン小児用錠100 mg 「タカタ」 およびアジスロマイシン小児用細粒10% 「タカタ」を開発した。

アジスロマイシン小児用錠100 mg 「タカタ」 およびアジスロマイシン小児用細粒10% 「タカタ」について, ガイドラインに従い, それぞれ先発医薬品を標準製剤として, 生物学的同等性試験を実施した。この結果, 血漿中未変化体濃度推移が十分に確認できたことから投与量に対する定量範囲の設定は適切であったと考えられた。採血ポイント, 休薬期間についても, ガイドラインの基準を十分に満たしていたことから, 試験デザインについては妥当であったと判断した。

100 mg 製剤および細粒剤とも, 判定パラメータである  $AUC_t$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果, いずれも生物学的同等の許容域である log 0.8 ~ log 1.25 の範囲にあった。よって, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判断された。

安全性については, 100 mg 製剤で48名中2名10件, 細粒剤で38名中1名4件の有害事象の発現が認められた。いずれも感冒または急性胃腸炎によ

る症状と考えられ、治験薬との関連性は「多分関連なし」または「関連なし」と判断した。いずれの有害事象も消失または回復を確認し、安全性について問題はないと判断した。

以上より、アジスロマイシン小児用錠 100 mg「タカタ」およびアジスロマイシン小児用細粒 10%「タカタ」は、先発医薬品であるジスロマック®カプセル小児用 100 mg およびジスロマック®細粒小児用 10%と、それぞれ臨床上的有効性および安全性に差はないと考えられた。

### ま と め

高田製薬(株)は、ジスロマック®カプセル小児用 100 mg およびジスロマック®細粒小児用 10%のジェネリック医薬品として、アジスロマイシン小児用錠 100 mg「タカタ」およびアジスロマイシン小児用細粒 10%「タカタ」を開発した。

アジスロマイシン小児用錠 100 mg「タカタ」およびアジスロマイシン小児用細粒 10%「タカタ」について、ガイドラインに従い、それぞれ先発医薬品を標準製剤として、健康成人男子志願者を被験者とした 2 剤 2 期のクロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。この結果、100 mg 製剤

および細粒剤とも、判定パラメータである  $AUC_t$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は生物学的同等の許容域である  $\log 0.8 \sim \log 1.25$  の範囲にあり、両製剤は生物学的に同等と判断された。

以上より、アジスロマイシン小児用錠 100 mg「タカタ」およびアジスロマイシン小児用細粒 10%「タカタ」は、先発医薬品であるジスロマック®カプセル小児用 100 mg およびジスロマック®細粒小児用 10%と、それぞれ臨床上的有効性および安全性に差はないと考えられた。

### 参 考 文 献

- 1) ジスロマック®錠 250 mg, ジスロマック®細粒小児用 10%, ジスロマック®カプセル小児用 100 mg の医薬品インタビューフォーム: フェイザー(株), 2013 年 1 月 (改訂第 16 版).
- 2) 平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号「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」
- 3) 平成 13 年 5 月 31 日付医薬審発第 786 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」
- 4) 丁 宗鉄, 他: 日本化学療法学会雑誌 **43** (S-6):139-163, 1995.
- 5) 丁 宗鉄, 他: 日本化学療法学会雑誌 **43** (S-6):177-185, 1995.