

# フェキソフェナジン塩酸塩錠 30 mg 「タカタ」 および フェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg 「タカタ」の 生物学的同等性試験

高野和彦<sup>1)</sup> 細井佑実<sup>2)</sup> 尾崎明芳<sup>2)</sup>  
小菅宏喜<sup>3)</sup> 吉田久男<sup>3)</sup>

Bioequivalence studies of  
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE Tablets 30 mg 「TAKATA」 and  
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE Tablets 60 mg 「TAKATA」

Kazuhiko TAKANO<sup>1)</sup>, Yumi HOSOI<sup>2)</sup>, Akiyoshi OZAKI<sup>2)</sup>,  
Hiroki KOSUGE<sup>3)</sup>, and Hisao YOSHIDA<sup>3)</sup>

1) Hokuto Internal Medicine Clinic

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

3) Department of Clinical Research, TAKATA SEIYAKU Co.,Ltd.

## 要 旨

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」および「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、アレグラ<sup>®</sup>錠 30 mg およびアレグラ<sup>®</sup>錠 60 mg (サノフィ・アベンティス(株) (現: サノフィ(株)) 製) のジェネリック医薬品であるフェキソフェナジン塩酸塩錠 30 mg 「タカタ」およびフェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg 「タカタ」(高田製薬(株)製) の生物学的同等性試験を実施した。

フェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg 「タカタ」については、先発医薬品であるアレグラ<sup>®</sup>錠 60 mg を標準製剤として、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、溶出挙動の類似性を評価した後、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単回経口投与し、投与後24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。

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)を比較すると、 $AUC_t$  は  $1444.6 \pm 501.5$  および  $1501.6 \pm 686.5$  ng・hr/mL、 $C_{max}$  は  $246.5 \pm 122.2$  および  $252.1 \pm 169.4$  ng/mL、 $T_{max}$  は  $2.13 \pm 1.21$  および  $2.60 \pm 0.95$  hr、 $AUC_{\infty}$  は  $1422.7 \pm 522.0$  および  $1464.7 \pm 697.3$  ng・hr/mL、 $MRT$  は  $5.46 \pm 0.56$  および  $5.65 \pm 0.62$  hr、 $k_{el}$  は  $0.22 \pm 0.04$  および  $0.23 \pm 0.04$  hr<sup>-1</sup>、 $t_{1/2}$  は  $3.33 \pm 0.72$  および  $3.12 \pm 0.61$  hr であり、いずれもほぼ同様の値を示した。

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  $\log 0.874 \sim \log 1.129$ 、 $C_{max}$  が  $\log 0.893 \sim \log 1.210$  であり、いずれも生物学的同等の許容域である  $\log 0.80 \sim \log 1.25$  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。

フェキソフェナジン塩酸塩錠 30 mg 「タカタ」については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学

的同等性試験ガイドライン」に従い、アレグラ<sup>®</sup>錠 60 mg との生物学的同等性が確認されたフェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg 「タカタ」を標準製剤とし、溶出試験により生物学的同等性を評価した。この結果、標準製剤に対する試験製剤の平均溶出率および試験製剤の個々の溶出率は、溶出挙動の同等性の判定基準を十分に満たしていた。よって、フェキソフェナジン塩酸塩錠 30 mg 「タカタ」とフェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg 「タカタ」は生物学的に同等とみなされた。

以上より、フェキソフェナジン塩酸塩錠 30 mg 「タカタ」およびフェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg 「タカタ」は、先発医薬品であるアレグラ<sup>®</sup>錠 30 mg およびアレグラ<sup>®</sup>錠 60 mg と、それぞれ臨床上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

**Key words :** Fexofenadine, bioequivalence, plasma concentration

## はじめに

フェキソフェナジンはテルフェナジンの活性代謝物であり、テルフェナジンの安全性を改善したアレルギー性疾患治療薬として、マリオン・メレル・ダウ社（現：サノフィ<sup>®</sup>）により開発された。本化合物はヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用だけでなく各種ケミカルメディエーター遊離抑制作用、炎症性サイトカイン遊離抑制作用、好酸球遊走抑制作用などを示し、テルフェナジンで問題となった QTc 間隔の延長は認められず、さらに一般的に抗ヒスタミン薬で問題となっている鎮静作用による眠気の副作用が少ないという特徴を有している。本邦では成人に対して「アレルギー性鼻炎」「蕁麻疹」に対しての適応が認められ、2000年9月にアレグラ<sup>®</sup>錠 60 mg として承認され、2002年4月に「皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒」の適応が追加された。また、2006年10月に用法・用量を「通常、7歳以上12歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回30 mg を1日2回、12歳以上の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回60 mg を1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」として、成人と同じ効能・効果で小児に対して適応が拡大さ

れ、アレグラ<sup>®</sup>錠 30 mg が承認された<sup>1)</sup>。

フェキソフェナジン塩酸塩錠 30 mg 「タカタ」およびフェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg 「タカタ」は、アレグラ<sup>®</sup>錠 30 mg およびアレグラ<sup>®</sup>錠 60 mg のジェネリック医薬品であり、アレグラ<sup>®</sup>錠 30 mg およびアレグラ<sup>®</sup>錠 60 mg と同様のフィルムコーティング錠として高田製薬<sup>®</sup>で開発された。

フェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg 「タカタ」については、アレグラ<sup>®</sup>錠 60 mg を標準製剤として、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>2)~4)</sup>（以下、ガイドラインという）に従い、溶出挙動の類似性を評価した後、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24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。

フェキソフェナジン塩酸塩錠 30 mg 「タカタ」については、フェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg 「タカタ」と有効成分の含量が異なる製剤として開発されたことから、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>3)~5)</sup>（以下、含量違いのガイドラインという）に従い、フェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg 「タカタ」を標準製剤として溶出試験により生物学的同等性を確認した。

表1 治験薬〈60 mg 錠〉

項目	試験製剤	標準製剤
製剤名	フェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg 「タカタ」	アレグラ <sup>®</sup> 錠 60 mg
製造会社	高田製薬 <sup>®</sup>	サノフィ・アベンティス <sup>®</sup> *
表示量	1錠中フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg を含有する。	
ロット番号	FF2T04	9F103A

\*現：サノフィ<sup>®</sup>

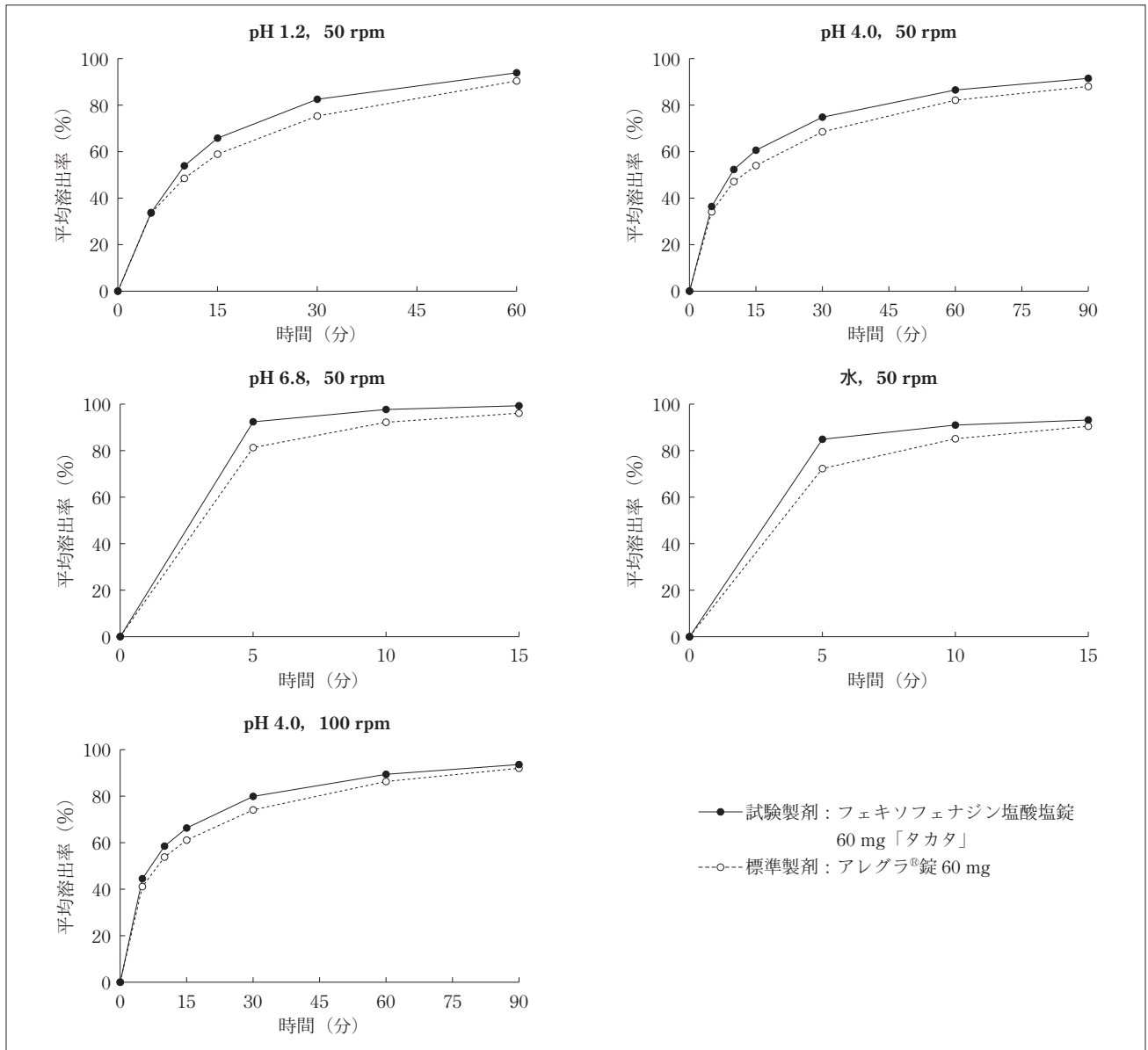


図1 溶出試験における平均溶出曲線 (パドル法, 各条件 n = 12) (60 mg 錠)

## I. フェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg 「タカタ」の生物学的同等性試験

### 1. 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、標準製剤は、ガイドラインに従い選択した0.001 mol/L 塩酸試液を溶出試験液として、アレグラ®錠 60 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とした。

試験製剤および標準製剤について、pH 1.2 (溶出

試験第1液), pH 4.0 (pH 4.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液), pH 6.8 (溶出試験第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両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。

#### 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、医療法人北武会 美しが丘病院の治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。

表2 割り付け〈60 mg錠〉

群	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
1	10名	標準製剤	8日間	試験製剤
2	10名	試験製剤		標準製剤

表3 治験スケジュール〈60 mg錠〉

	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	心電図	臨床 検査用 採血	臨床 検査用 採尿	薬物濃度 測定用 採血
入院日	10:00	- 23 (入院)									
	11:00	- 22						○	○		
	13:00	- 20		○							
	19:00	- 14		○							
1日目	投与前				随 時 観 察	○	○	○			○
	9:00	0	○								○
	9:30	0.5									○
	10:00	1									○
	10:30	1.5									○
	11:00	2									○
	11:30	2.5									○
	12:00	3									○
	13:00	4		○							○
	15:00	6									○
	17:00	8									○
	19:00	10		○							
	21:00	12									
2日目 (退院)	9:00	24		○		○	○	○	○	○	○

## 3) 被験者

投与前4週間以内にスクリーニング検査を実施し、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

被験者20名を1群10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、休薬期間は初回投与後8日間とした(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、試験製剤または標準製剤1錠(フェキソフェナジン塩酸塩として60mg:先発医薬品の1投与単位)を水150mL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10時から投与後24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(座位)、脈拍数(座位)、体温(腋窩)、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、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画(BASO, EOSINO, NEUTRO, LYMPHO, MONO)

###### ② 血液生化学的検査

総蛋白、AST (GOT)、ALT (GPT)、LD (LDH)、総ビリルビン、ALP、 $\gamma$ -GT ( $\gamma$ -GTP)、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、クロール、カリウム、総コレステロール、中性脂肪

###### ③ 尿 検 査

蛋白定性、糖定性、潜血反応、ウロビリノーゲン

#### 7) 採血時間および採血方法

文献<sup>1)</sup>を参考とし、投与前、投与後0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12 および24時間の計12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法により測定した。本測定法の定量範囲は10~1000 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)アスメディカ製)を参考とした。なお、定量限界(10 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24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 0.80~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、ガイドラインに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類似していると判定されており、また、総被験者数20名(1群10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。

## 2. 試験結果

### 1) 被 験 者

中止・脱落した被験者は認められなかったことから、全被験者(20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20名の年齢は20~31歳、体重は52.5~79.2 kg、BMIは18.6~24.6であった。

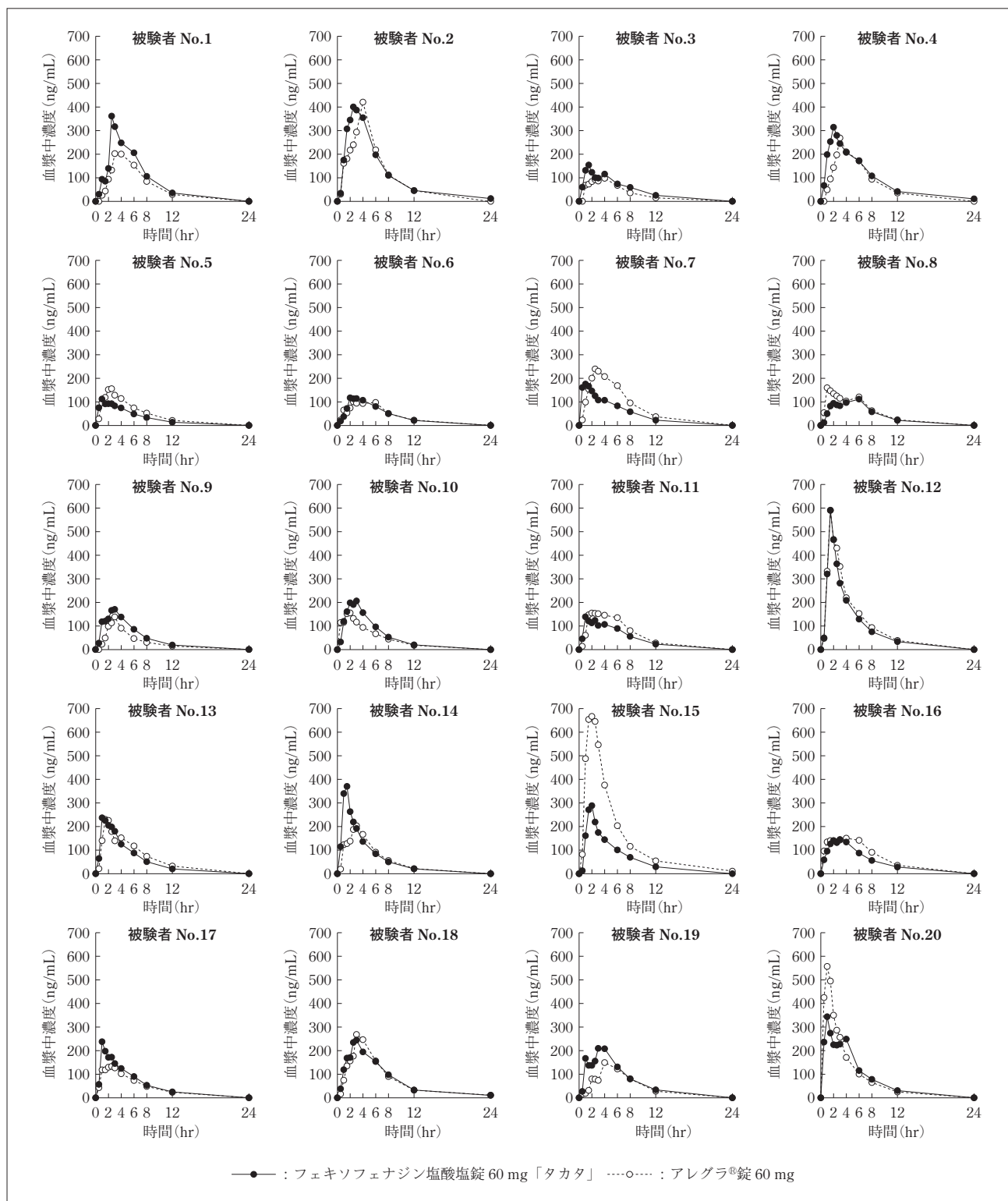


図2 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移〈60 mg 錠〉

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2に、平均血漿中未変化体濃度の推移を図3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平均血漿中未変化体濃度の推移をみると、ほぼ同様の傾向を示した。また、試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータ(平均値±SD)を比較すると、 $AUC_t$ は  $1444.6 \pm 501.5$  および  $1501.6 \pm 686.5$  ng・hr/mL,

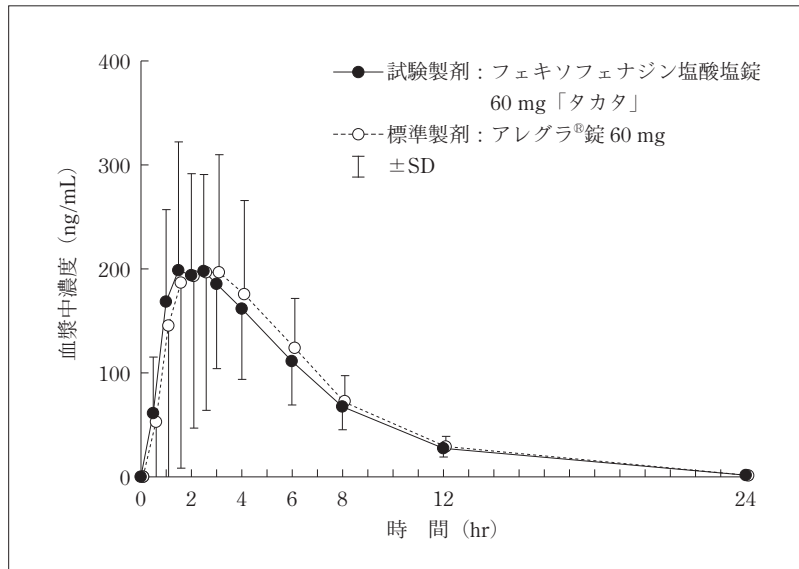


図3 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 20) <60 mg 錠>

表4 薬物動態パラメータ <60 mg 錠>

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	1444.6 ± 501.5	1501.6 ± 686.5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	246.5 ± 122.2	252.1 ± 169.4
T <sub>max</sub> (hr)	2.13 ± 1.21	2.60 ± 0.95
AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	1422.7 ± 522.0	1464.7 ± 697.3
MRT (hr)	5.46 ± 0.56	5.65 ± 0.62
k <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.22 ± 0.04	0.23 ± 0.04
t <sub>1/2</sub> (hr)	3.33 ± 0.72	3.12 ± 0.61

平均値 ± SD (n = 20)

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 <60 mg 錠>

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 0.993	log 1.040
平均値の差の 90%信頼区間	下側限界値 log 0.874 上側限界値 log 1.129	log 0.893 log 1.210

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 <60 mg 錠>

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	0.1868	0.9772	0.1392	0.2662

表7 有害事象一覧 (60 mg 錠)

治験薬	被験者 No.	有害事象	程度	処置	転帰	治験薬との関連性
試験製剤	11	白血球数減少	軽度 重篤でない	なし	回復	多分関連あり
標準製剤	7	総ビリルビン上昇	軽度 重篤でない	なし	軽快	多分関連あり
	9	総ビリルビン上昇	軽度 重篤でない	なし	回復	多分関連あり
	10	総ビリルビン上昇	軽度 重篤でない	なし	回復	多分関連あり
	11	白血球数減少	軽度 重篤でない	なし	回復	多分関連あり
	13	白血球数増加	軽度 重篤でない	なし	回復	多分関連あり
	16	白血球数減少	軽度 重篤でない	なし	回復	多分関連あり

$C_{max}$  は  $246.5 \pm 122.2$  および  $252.1 \pm 169.4$  ng/mL,  $T_{max}$  は  $2.13 \pm 1.21$  および  $2.60 \pm 0.95$  hr,  $AUC_{\infty}$  は  $1422.7 \pm 522.0$  および  $1464.7 \pm 697.3$  ng・hr/mL, MRT は  $5.46 \pm 0.56$  および  $5.65 \pm 0.62$  hr,  $k_{el}$  は  $0.22 \pm 0.04$  および  $0.23 \pm 0.04$  hr<sup>-1</sup>,  $t_{1/2}$  は  $3.33 \pm 0.72$  および  $3.12 \pm 0.61$  hr であり, いずれもほぼ同様の値を示した。

### 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5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%信頼区間を求めた結果,  $AUC_t$  が  $\log 0.874 \sim \log 1.129$ ,  $C_{max}$  が  $\log 0.893 \sim \log 1.210$  と, いずれも生物学的同等の許容域である  $\log 0.80 \sim \log 1.25$  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

試験製剤が投与された20名中1名に1件, 標準製剤が投与された20名中6名に6件の有害事象が

認められた (表7)。この中で標準製剤の3件は総ビリルビンの軽度上昇であり, 追跡調査の結果, 処置なく回復または軽快が確認された。先発医薬品の副作用報告にもあることから, 治験薬との関連性は「多分関連あり」と判断した。試験製剤の1件, 標準製剤の2件は白血球数の軽度減少であり, 追跡調査の結果, 処置なく回復が確認された。治験薬投与後に発現していることから, 治験薬との関連性は「多分関連あり」と判断した。標準製剤の1件は白血球数の軽度増加であり, 追跡調査の結果, 処置なく回復が確認された。治験薬投与後に発現していることから, 治験薬との関連性は「多分関連あり」と判断した。

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。

## II. フェキソフェナジン塩酸塩錠 30 mg 「タカタ」の生物学的同等性試験

### 1. 試験方法

試験製剤は表8のものを用いた。試験製剤は実生



表8 試験製剤〈30 mg錠〉

項目	30 mg錠
製剤名	フェキソフェナジン塩酸塩錠 30 mg「タカタ」
製造会社	高田製薬(株)
表示量	1錠中フェキソフェナジン塩酸塩 30 mgを含有する。
ロット番号	FF1T01

標準製剤は表1に示したフェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg「タカタ」とした。

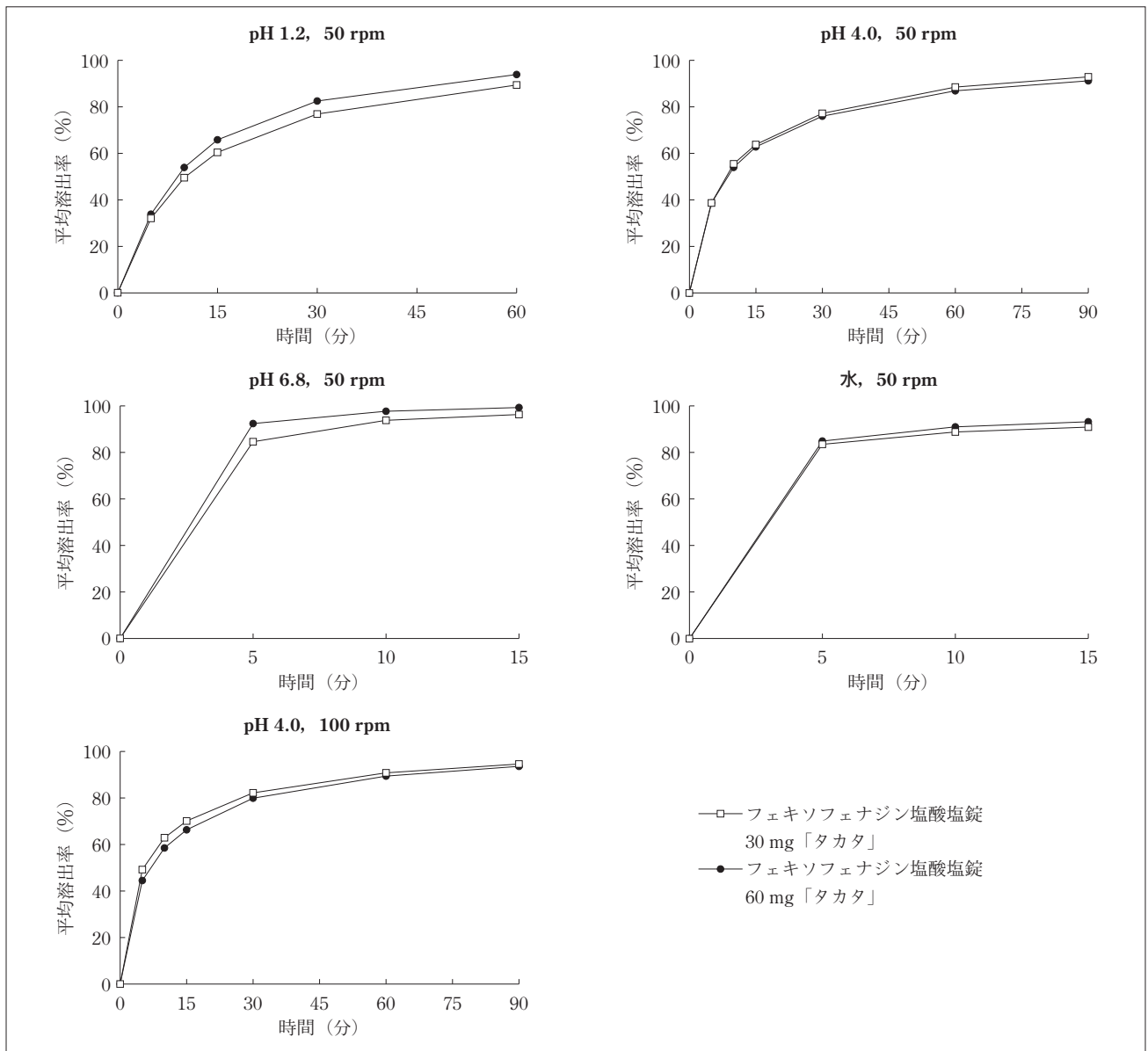


図4 溶出試験における平均溶出曲線 (パドル法, 各条件 n = 12) 〈30 mg錠〉

産ロットの1/10以上の製造スケールで製造された。フェキソフェナジン塩酸塩錠 30 mg「タカタ」は、フェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg「タカタ」と有効成分の含量が異なる製剤として開発されたこ

とから、アレグラ®錠 60 mg と生物学的同等性が確認されたフェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg「タカタ」を標準製剤として、含量違いのガイドラインに従い溶出試験 (パドル法, 各条件 n = 12) を実施

表9 試験製剤と標準製剤の平均溶出率 (パドル法, 各条件 n = 12) &lt;30 mg 錠&gt;

回転数 (rpm)	50					100	
	pH 1.2		pH 4.0		pH 6.8	水	pH 4.0
試験液							
判定時間 (分)	5	30	5	60	15	15	5, 60
標準製剤の平均溶出率 (%)	33.8	82.5	38.7	86.9	99.3	93.2	44.5, 89.4
試験製剤の平均溶出率 (%)	32.0	76.9	38.7	88.5	96.3	90.9	49.2, 90.8
溶出の同等性の判定	適合		適合		適合	適合	適合

表10 最終判定時間の試験製剤の個々の溶出率 (パドル法, 各条件 n = 12) &lt;30 mg 錠&gt;

回転数 (rpm)		50				100
試験液		pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8	水	pH 4.0
判定時間 (分)		30	60	15	15	60
試験製剤の平均溶出率 (%)		76.9	88.5	96.3	90.9	90.8
最終判定時間の試験製剤の 個々の溶出率 (%)	最大値 (%)	80.8	93.3	99.5	93.9	91.8
	最小値 (%)	69.7	85.9	91.6	86.5	88.9
試験製剤の平均溶出率 ± 15% の範囲の個数		12	12	12	12	12
溶出の同等性の判定		適合	適合	適合	適合	適合

し、溶出挙動が同等性の判定基準を満たすとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなすこととした。

## 2. 試験結果

試験製剤および標準製剤について実施した溶出試験の平均溶出曲線を図4に、両製剤の平均溶出率の結果を表9に、最終判定時間における試験製剤の個々の溶出率の結果を表10にそれぞれ示した。含量違いのガイドラインに従い、平均溶出率については、水およびpH 6.8 (いずれも50 rpm) は溶出試験開始後15分の溶出率より、pH 1.2 (50 rpm) およびpH 4.0 (50 rpm, 100 rpm) は標準製剤の溶出率が40%および85%付近の2時点において判定を実施した。個々の溶出率については、いずれの試験条件とも最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率より判定を実施した。この結果、平均溶出率および個々の溶出率はいずれの試験条件においても含量違いのガイドラインの判定基準に適合し、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等と判断された。

以上のとおり溶出挙動が同等と判断されたことから、フェキソフェナジン塩酸塩錠30 mg「タカタ」は、フェキソフェナジン塩酸塩錠60 mg「タカタ」と生物学的に同等であるとみなされた。

## III. 考 察

フェキソフェナジン塩酸塩錠30 mg「タカタ」およびフェキソフェナジン塩酸塩錠60 mg「タカタ」は、アレグラ®錠30 mgおよびアレグラ®錠60 mgのジェネリック医薬品として高田製薬(株)で開発された。

フェキソフェナジン塩酸塩錠60 mg「タカタ」については、アレグラ®錠60 mgを標準製剤として、ガイドラインに従い、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。

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はほぼ同様の傾向を示し、各薬物動態パラメータの平均値も両製剤でほぼ同様の値を示した。判定パラメータである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 0.80 ~ log 1.25の範囲にあり、生物学的に同等と判断された。

安全性については、「多分関連あり」と判断された有害事象が、試験製剤が投与された20名中1名に1件、標準製剤が投与された20名中6名に6件認められた。しかし、有害事象はいずれも軽度であり、追跡調査の結果、処置なく回復または軽快が確認された。以上のことから、安全性については問題ないと判断した。

フェキソフェナジン塩酸塩錠30mg「タカタ」については、含量違いのガイドラインに従い、アレグラ<sup>®</sup>錠60mgとの生物学的同等性が確認されたフェキソフェナジン塩酸塩錠60mg「タカタ」を標準製剤として溶出試験により生物学的同等性を確認した。この結果、フェキソフェナジン塩酸塩錠30mg「タカタ」とフェキソフェナジン塩酸塩錠60mg「タカタ」の溶出挙動は同等と判断され、フェキソフェナジン塩酸塩錠30mg「タカタ」はフェキソフェナジン塩酸塩錠60mg「タカタ」と生物学的に同等であるとみなされた。

以上より、フェキソフェナジン塩酸塩錠30mg「タカタ」およびフェキソフェナジン塩酸塩錠60mg「タカタ」は、先発医薬品であるアレグラ<sup>®</sup>錠30mgおよびアレグラ<sup>®</sup>錠60mgと、それぞれ臨床上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

### ま と め

フェキソフェナジン塩酸塩錠30mg「タカタ」およびフェキソフェナジン塩酸塩錠60mg「タカタ」の生物学的同等性試験を実施した。

フェキソフェナジン塩酸塩錠60mg「タカタ」とアレグラ<sup>®</sup>錠60mgの生物学的同等性を評価するため、ガイドラインに従い、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、判定パラメータであるAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間は生物学的同等の許容域であるlog 0.80～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。

フェキソフェナジン塩酸塩錠30mg「タカタ」については、アレグラ<sup>®</sup>錠60mgとの生物学的同等性が確認されたフェキソフェナジン塩酸塩錠60mg「タカタ」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した結果、溶出挙動の同等性が確認された。

したがって、フェキソフェナジン塩酸塩錠30mg「タカタ」およびフェキソフェナジン塩酸塩錠60mg「タカタ」は、先発医薬品であるアレグラ<sup>®</sup>錠30mgおよびアレグラ<sup>®</sup>錠60mgと、それぞれ臨床上の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) アレグラ<sup>®</sup>錠30mg, アレグラ<sup>®</sup>錠60mg, アレグラOD錠<sup>®</sup>60mgの医薬品インタビューフォーム: サノフィ(株), 2013年5月改訂(改訂第18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) 平成18年11月24日付薬食審査第1124004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」
- 5) 平成12年2月14日付医薬審第64号「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」