

# フェキソフェナジン塩酸塩 DS 6% 「タカタ」の 生物学的同等性試験

増子晴美<sup>1)</sup> 渡邊将作<sup>2)</sup> 細井佑実<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 study of  
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE DS 6% 「TAKATA」

Harumi MASHIKO<sup>1)</sup>, Shousaku WATANABE<sup>2)</sup>, Yumi HOSOI<sup>2)</sup>,  
Akiyoshi OZAKI<sup>2)</sup>, Hiroki KOSUGE<sup>2)</sup>, and Hisao YOSHIDA<sup>2)</sup>

1) Medical Co. LTA Sumida Hospital

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

## 要 旨

高田製薬(株)は、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として、フェキソフェナジン塩酸塩 DS 6% 「タカタ」を開発した。

フェキソフェナジン塩酸塩 DS 6% 「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、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、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。

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  $1185.7 \pm 271.8$  および  $1395.8 \pm 529.4$  ng·hr/mL,  $C_{max}$  が  $180.39 \pm 46.66$  および  $213.76 \pm 95.67$  ng/mL,  $T_{max}$  が  $1.58 \pm 0.59$  および  $2.18 \pm 1.27$  hr,  $AUC_{\infty}$  が  $1232.5 \pm 275.8$  および  $1445.4 \pm 539.9$  ng·hr/mL, MRT が  $5.888 \pm 0.484$  および  $6.115 \pm 0.570$  hr,  $k_{el}$  が  $0.1341 \pm 0.0181$  および  $0.1400 \pm 0.0181$  hr<sup>-1</sup>,  $t_{1/2}$  が  $5.27 \pm 0.77$  および  $5.03 \pm 0.70$  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  $\log 0.8004 \sim \log 0.9804$ ,  $C_{max}$  が  $\log 0.8011 \sim \log 0.9987$  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。

以上より、フェキソフェナジン塩酸塩 DS 6% 「タカタ」は先発医薬品であるアレグラ<sup>®</sup>錠 60 mg と、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** : Fexofenadine, bioequivalence, plasma concentration

表1 治験薬

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 DS 6%「タカタ」	アレグラ <sup>®</sup> 錠 60 mg
製造会社	高田製薬(株)	サノフィ・アベンティス(株) (現:サノフィ(株))
表示量	1 g 中フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg を含有する	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	FX0D04	1E562A

## 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(株)) 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」に対する適応が認められ、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>。

高田製薬(株)は、アレグラ<sup>®</sup>錠 60 mg のジェネリック医薬品として、小児など錠剤の服用を苦手とする患者にも服用しやすいドライシロップ剤であるフェキソフェナジン塩酸塩 DS 6%「タカタ」を開発した。

フェキソフェナジン塩酸塩 DS 6%「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)~4)</sup> (以下、ガイドラインという) に従い、アレグラ<sup>®</sup>錠 60 mg を標準製剤として、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。

## 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、標準製剤は、ガイドラインに従い選択した pH 4.0 (pH 4.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液) の溶出試験液で、アレグラ<sup>®</sup>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」, 当該省令の一部を改正する省令および関連通知 (GCP 省令) を遵守し、九州臨床薬理クリニックの臨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。

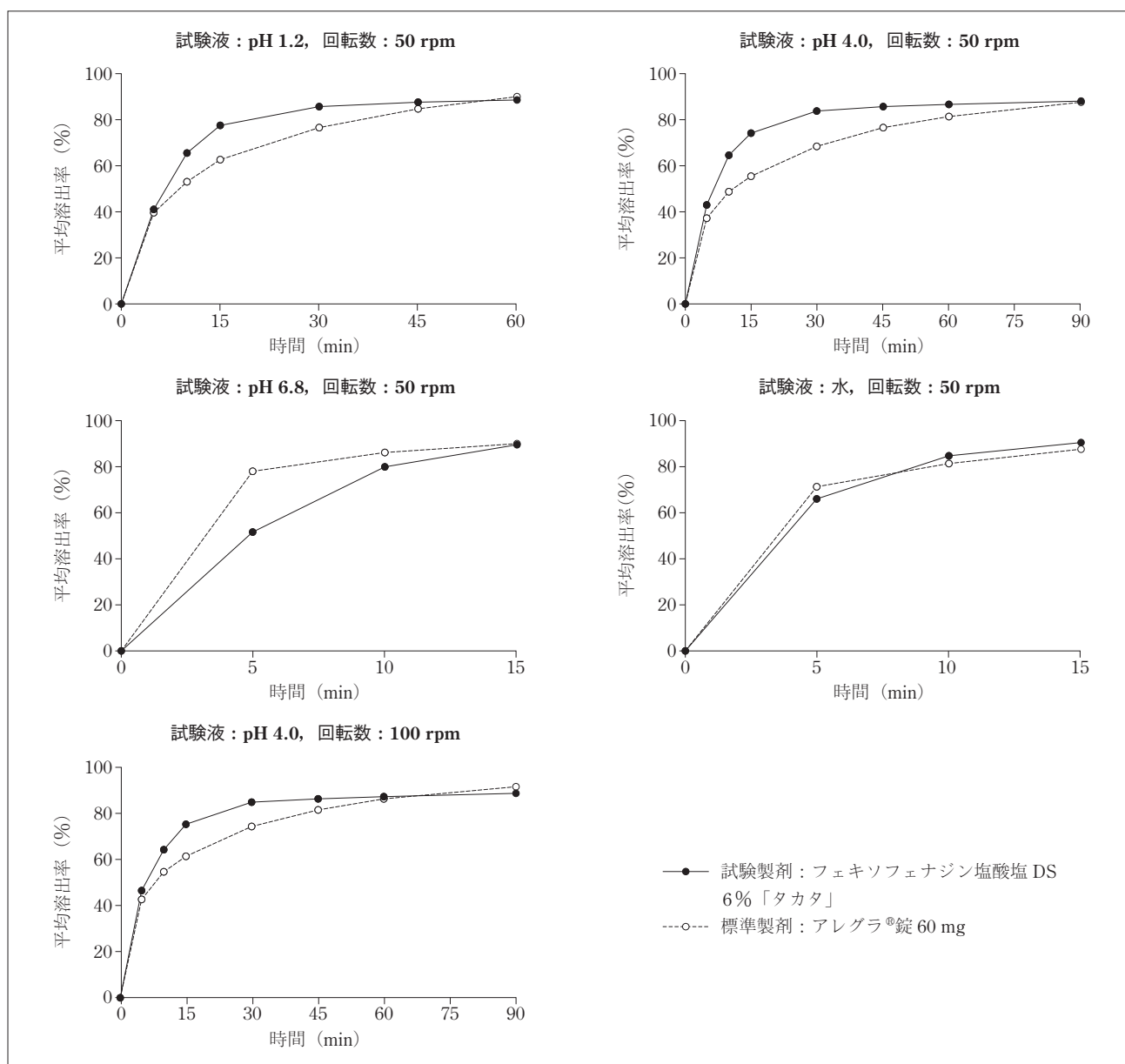


図1 溶出試験における平均溶出曲線（パドル法，各条件 n = 12）

表2 割り付け

群	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
1	10名	標準製剤	7日間	試験製剤
2	10名	試験製剤		標準製剤

#### 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7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1g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18時から投

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	心電図	臨床検査用 採血・採尿	薬物濃度 測定用採血
入院日	～18:00	— 15(入院)								
	～19:00	— 14						○		
	19:00	— 14		○						
1日目	投与前				随	○	○	○		○
	9:00	0	○							
	9:30	0.5								○
	10:00	1			時					○
	10:30	1.5								○
	11:00	2								○
	11:30	2.5			観					○
	12:00	3								○
	13:00	4		○						○
	15:00	6			察					○
	17:00	8								○
	19:00	10		○						○
	21:00	12								○
2日目 (退院)	9:00	24				○	○	○	○	○

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(臥位)、脈拍数(臥位)、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、白血球像(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)

② 血液生化学的検査

総蛋白、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、総ビリルビン、ALP、 $\gamma$ -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、ウロビリノーゲン定性

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2~1000 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。解析はBESTS(株)CACエクシケア製)を用いて実施した。なお、定量限界(2 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3~6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。

## II. 試験結果

### 1. 被験者

中止・脱落した被験者はなく、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20~36歳、体重は51.7~73.4kg、BMIは18.6~24.0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は、いずれも投与後1.5~2時間に最高値を示した後緩やかに低下した。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1185.7±271.8および1395.8±529.4 ng·hr/mL、C<sub>max</sub>が180.39±46.66および213.76±95.67 ng/mL、T<sub>max</sub>が1.58±0.59および2.18±1.27 hr、AUC<sub>∞</sub>が1232.5±275.8および1445.4±539.9 ng·hr/mL、MRTが5.888±0.484および6.115±0.570 hr、k<sub>el</sub>が0.1341±0.0181および0.1400±0.0181 hr<sup>-1</sup>、t<sub>1/2</sub>が5.27±0.77および5.03±0.70 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%信頼区間を求めた結果、AUC<sub>t</sub>がlog 0.8004~log 0.9804、C<sub>max</sub>がlog 0.8011~log 0.9987と、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。なお、参考パラメータの分散分析の結果、T<sub>max</sub>において製剤間に有意差(p<0.05)が認められたものの、試験製剤および標準製剤のT<sub>max</sub>は1.58±0.59および2.18±1.27 hrと差が小さく、また、これらのT<sub>max</sub>はアレグラOD錠<sup>®</sup>60 mgの水なしで服用・水とともに服用のT<sub>max</sub>と近似している<sup>1)</sup>ことから、

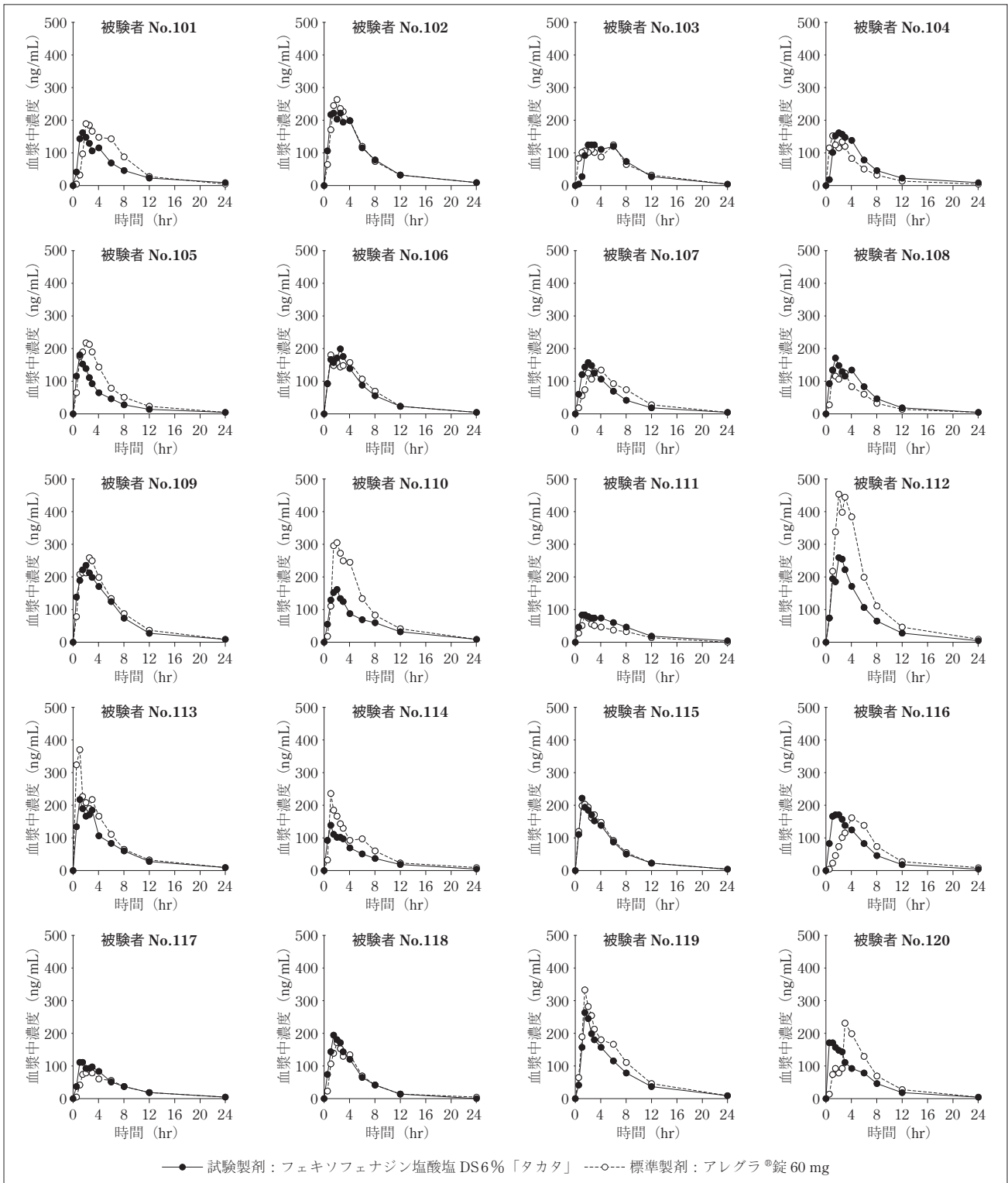


図2 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移

臨床上問題となる差ではないと判断した。

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 20 名を安全性の評価

対象とした。試験製剤が投与された 20 名中 2 名に 2 件、標準製剤が投与された 20 名中 2 名に 4 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、中等度の血管迷走神経性反応および軽度の総ビリルビン増加で

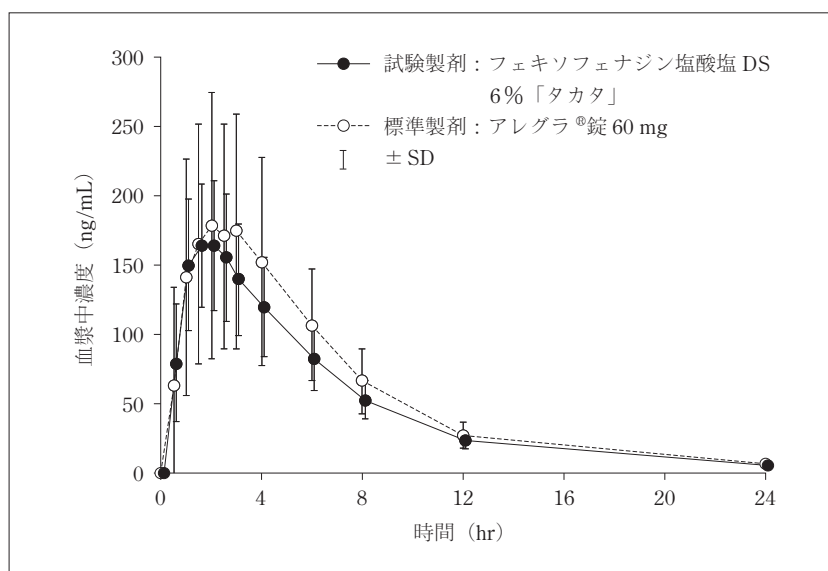


図3 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 20)

表4 薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	1185.7 ± 271.8	1395.8 ± 529.4
C <sub>max</sub> (ng/mL)	180.39 ± 46.66	213.76 ± 95.67
T <sub>max</sub> (hr)	1.58 ± 0.59	2.18 ± 1.27
AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	1232.5 ± 275.8	1445.4 ± 539.9
MRT (hr)	5.888 ± 0.484	6.115 ± 0.570
k <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.1341 ± 0.0181	0.1400 ± 0.0181
t <sub>1/2</sub> (hr)	5.27 ± 0.77	5.03 ± 0.70

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

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 0.8858	log 0.8944
平均値の差の 90%信頼区間	下側限界値 log 0.8004 上側限界値 log 0.9804	log 0.8011 log 0.9987

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

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	0.0487*	0.0504	0.0912	0.1143

\* : p < 0.05

表7 有害事象一覧

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
標準製剤	103	AST 増加	軽度 重篤でない	なし	回復	関連なし
		ALT 増加	軽度 重篤でない	なし	回復	関連なし
		血管迷走神経性反応	中等度 重篤でない	あり	消失	関連なし
	110	総ビリルビン増加	軽度 重篤でない	なし	回復	関連なし
試験製剤	106	血管迷走神経性反応	中等度 重篤でない	あり	消失	関連なし
	110	総ビリルビン増加	軽度 重篤でない	なし	回復	関連なし

あった。血管迷走神経性反応は緊張により生じた症状であり、治験薬との関連性は「関連なし」と判断した。総ビリルビン増加は普段からの食生活による被験者固有の変動であり、治験薬との関連性は「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た。

標準製剤で認められた有害事象は、中等度の血管迷走神経性反応、軽度のAST増加、軽度のALT増加および軽度の総ビリルビン増加であった。血管迷走神経性反応は採血により偶発的に生じた症状であり、治験薬との関連性は「関連なし」と判断した。AST増加およびALT増加は同一被験者が第Ⅱ期投与前の検査で認めた事象であり、時間的な関係より治験薬との関連性は「関連なし」と判断した。総ビリルビン増加は普段からの食生活による被験者固有の変動であり、治験薬との関連性は「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。

### Ⅲ. 考 察

高田製薬(株)は、アレグラ®錠 60 mg のジェネリック医薬品として、フェキソフェナジン塩酸塩 DS 6% 「タカタ」を開発した。

フェキソフェナジン塩酸塩 DS 6% 「タカタ」について、ガイドラインに従い、アレグラ®錠 60 mg 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。

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は、いずれも投与後 1.5～2 時間に最高値を示した後緩やかに低下した。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  $\log 0.80 \sim \log 1.25$  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、試験製剤が投与された 20 名中 2 名に 2 件、標準製剤が投与された 20 名中 2 名に 4 件の有害事象が認められたものの、いずれの有害事象も治験薬との関連性は「関連なし」と判断した。重篤な有害事象は認められず、すべての有害事



象が軽度または中等度であり、試験期間中または追跡調査により消失または回復を確認した。よって、安全性については問題ないと判断した。

以上より、フェキソフェナジン塩酸塩 DS 6%「タカタ」は先発医薬品であるアレグラ<sup>®</sup>錠 60 mg と、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、アレグラ<sup>®</sup>錠 60 mg のジェネリック医薬品として、フェキソフェナジン塩酸塩 DS 6%「タカタ」を開発した。

フェキソフェナジン塩酸塩 DS 6%「タカタ」について、ガイドラインに従い、アレグラ<sup>®</sup>錠 60 mg 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、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  $\log 0.80 \sim \log 1.25$  の範囲にあり、両製剤は生物学的に同等と判断された。

したがって、フェキソフェナジン塩酸塩 DS 6%「タカタ」は先発医薬品であるアレグラ<sup>®</sup>錠 60 mg と、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) アレグラ<sup>®</sup>錠 30 mg, アレグラ<sup>®</sup>錠 60 mg, アレグラ OD 錠<sup>®</sup> 60 mg 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」