

# オロパタジン塩酸塩顆粒 0.5% 「タカタ」の 生物学的同等性試験

生島 一平<sup>1)</sup> 古谷 智大<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  
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE Granules 0.5% 「TAKATA」

Ippei IKUSHIMA<sup>1)</sup>, Tomohiro FURUYA<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、アレロック<sup>®</sup>顆粒 0.5% (協和発酵キリン(株)製) のジェネリック医薬品として、オロパタジン塩酸塩顆粒 0.5% 「タカタ」を開発した。

オロパタジン塩酸塩顆粒 0.5% 「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ロック<sup>®</sup>顆粒 0.5% 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 12 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  $178.34 \pm 27.36$  および  $181.27 \pm 27.42$  ng·hr/mL,  $C_{max}$  が  $68.48 \pm 14.02$  および  $78.78 \pm 19.99$  ng/mL であった。

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、 $AUC_t$  が  $\log 0.9510 \sim \log 1.0165$ ,  $C_{max}$  が  $\log 0.8014 \sim \log 0.9621$  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。

以上のとおり、オロパタジン塩酸塩顆粒 0.5% 「タカタ」は、先発医薬品であるアレロック<sup>®</sup>顆粒 0.5% と、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** : Olopatadine Hydrochloride, bioequivalence, plasma concentration

## はじめに

オロパタジン塩酸塩は、前臨床試験において、主作用である抗ヒスタミン作用に加えて、ヒスタミン、アラキドン酸産物であるトロンボキサン、ロイコトリエン、リン脂質である血小板活性化因子(PAF)などの化学伝達物質の遊離抑制作用、インターロイキン-6(IL-6)やインターロイキン-8(IL-8)等のサイトカイン分泌抑制作用、血管内皮細胞における細胞接着分子の発現抑制作用などを示すとともに、さらに各種アレルギー性疾患モデルにおいて、好酸球浸潤抑制作用など多彩で優れた抗アレルギー作用が確認されている。国内においては、1989年から成人患者を対象として臨床試験を開始し、臨床的に1回5mg、1日2回投与でアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う掻痒(湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑)に有用性が認められ、2000年12月にアレロック錠2.5およびアレロック錠5として承認された。2010年5月にはアレロックOD錠2.5およびアレロックOD錠5の製造承認を取得し、2010年7月にはアレロック錠2.5、アレロック錠5、アレロックOD錠2.5およびアレロックOD錠5に7歳以上の小児に対する効能・効果、用法・用量が追加承認された。さらに、2011年7月には新たにアレロック顆粒0.5%について、アレロック錠、アレロックOD錠と同一の効能・効果で剤形追加が承認され、また、2歳以上7歳未満の用法・用量が追加承認された<sup>1)</sup>。

高田製薬(株)は、アレロック顆粒0.5%のジェネリック医薬品として、オロパタジン塩酸塩顆粒0.5%「タカタ」を開発した。

今回、オロパタジン塩酸塩顆粒0.5%「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)~5)</sup>(以下、ガイドラインという)に従

い、アレロック顆粒0.5%と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、ガイドラインに従い選択したpH 6.8(溶出試験第2液)の溶出試験液で、アレロック顆粒0.5%の3ロットについて溶出試験(パドル法、50rpm、各ロットn=6)を行った結果、3ロットとも15分以内に平均85%以上溶出したことから、任意のロットを標準製剤として選定した。

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 5.0(pH 5.0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、50rpm、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であると判定された。なお、試験製剤、標準製剤とも50rpm、pH 1.2(溶出試験第1液)、pH 5.0(pH 5.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液)、pH 6.8(溶出試験第2液)の試験液で30分以内に平均85%以上溶出したことから、ガイドラインに従い、100rpmの溶出試験を省略した。

### 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

表1 治験薬

項目	試験製剤	標準製剤
製剤名	オロパタジン塩酸塩顆粒0.5%「タカタ」	アレロック顆粒0.5%
製造会社	高田製薬(株)	協和発酵キリン(株)
表示量	1g中オロパタジン塩酸塩5mgを含有する	
ロット番号	OP0G04	159AAK

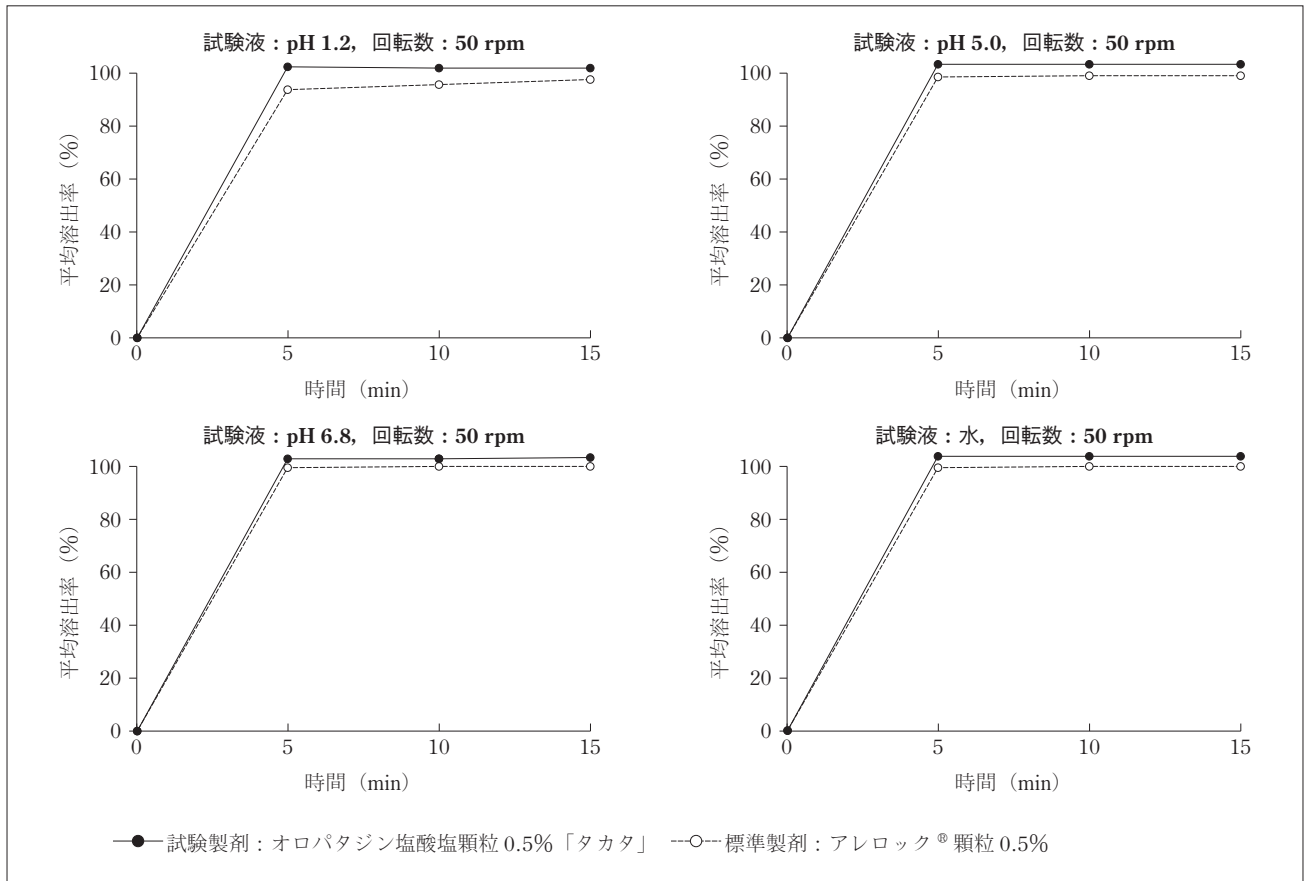


図1 溶出試験における平均溶出曲線 (パドル法, 各条件 n=12)

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

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, 試験製剤または標準製剤1g(オロパタジン塩酸塩として5mg: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

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	血圧 脈拍数 体温	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		○						
1日目	投与前					○	○	○		○
	9:00	0	○							○
	9:15	0.25								○
	9:30	0.5								○
	9:45	0.75								○
	10:00	1								○
	10:15	1.25								○
	10:30	1.5								○
	11:00	2				○	○			○
	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				○	○	○	○	

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 生化学検査

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

糖定性、蛋白定性、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>6)</sup>を参考とし、投与前、投与後0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8および12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法により測定した。本測定法の定量範囲は0.75~200 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

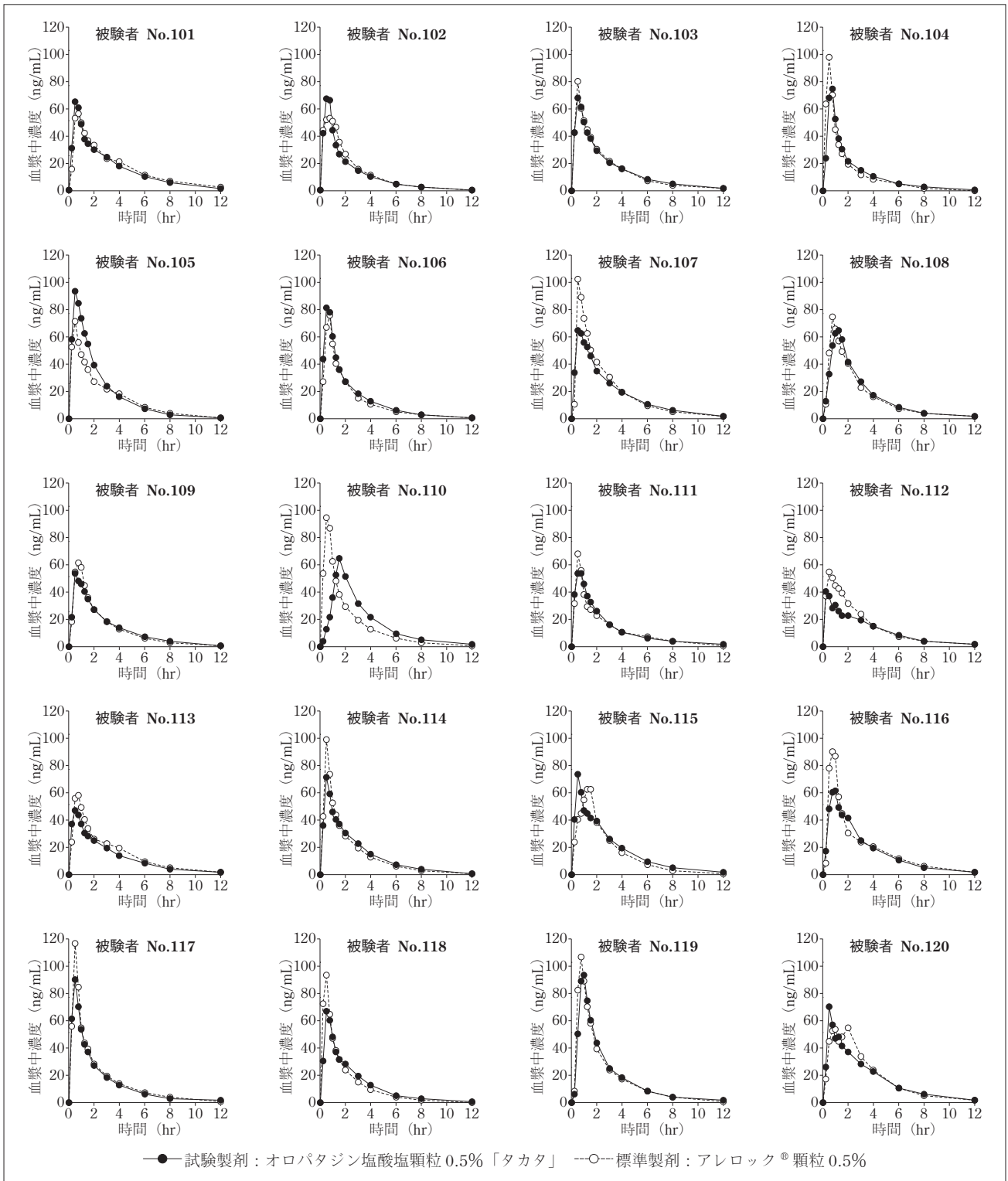


図2 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移

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 エクシエア製）を用いて実

施し，定量限界（0.75 ng/mL）未満の測定値は「0」とした。

#### (1) パラメータ

AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> を生物学的同等性の判定パラメータ，T<sub>max</sub>，AUC<sub>∞</sub>，MRT および k<sub>el</sub> を参考パラ

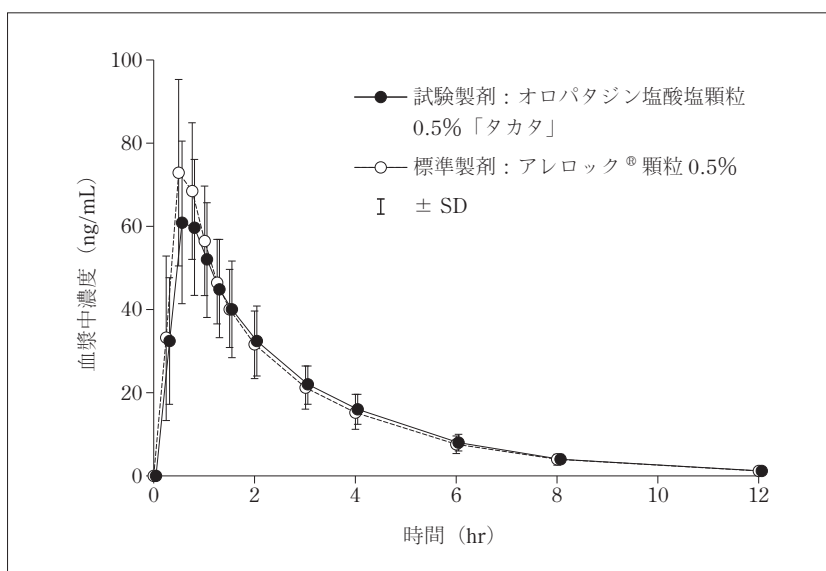


図3 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n=20)

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)	178.34 ± 27.36	181.27 ± 27.42
C <sub>max</sub> (ng/mL)	68.48 ± 14.02	78.78 ± 19.99
T <sub>max</sub> (hr)	0.64 ± 0.31	0.73 ± 0.38
AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	182.92 ± 28.06	185.17 ± 28.46
MRT (hr)	2.825 ± 0.313	2.670 ± 0.365
k <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.3016 ± 0.0313	0.3170 ± 0.0370
t <sub>1/2</sub> (hr)	2.32 ± 0.23	2.22 ± 0.26

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 0.9832	log 0.8781
平均値の差の 90%信頼区間	下側限界値 log 0.9510 上側限界値 log 1.0165	log 0.8014 log 0.9621

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	0.4380	0.5143	0.0358*	0.0260*

\* : p < 0.05

メータとし、別に  $t_{1/2}$  を求めた。

## (2) 分散分析

$AUC_{\infty}$ 、MRT および  $k_{el}$  については対数変換データ、 $T_{max}$  については未変換データにつき、 $2 \times 2$  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  $AUC_t$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間（非対称、最短区間）が、 $\log 0.80 \sim \log 1.25$  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  $AUC_t$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差が  $\log 0.90 \sim \log 1.11$  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20～37歳、体重は57.1～75.1 kg、BMIは18.8～24.7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薬物動態パラメータ（平均値 $\pm$ SD）は、 $AUC_t$  が  $178.34 \pm 27.36$  および  $181.27 \pm 27.42$  ng $\cdot$ hr/mL、 $C_{max}$  が  $68.48 \pm 14.02$  および  $78.78 \pm 19.99$  ng/mL 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  $\log 0.9510 \sim \log 1.0165$ 、 $C_{max}$  が  $\log 0.8014 \sim \log 0.9621$  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。なお、参考パラメータの分散分析の結果、MRT、 $k_{el}$  において製剤間に有意差（ $p < 0.05$ ）が認められたものの、実験精度が高かったためにわずかな差を有意差として検出したと考えられ、両製剤投与後の平均値も近似していることから、臨床上の有効性に差はないと判断した。

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。被験者20名において有害事象の発現は認められなかった。なお、臨床検査値については、基準値から逸脱した被験者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. 考 察

高田製薬(株)は、アレロック<sup>®</sup>顆粒0.5%のジェネリック医薬品として、オロパタジン塩酸塩顆粒0.5%「タカタ」を開発した。

オロパタジン塩酸塩顆粒0.5%「タカタ」について、ガイドラインに従い、アレロック<sup>®</sup>顆粒0.5%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。

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、生物学的同等性試験の実施中に有害事象の発現は認められなかったことから、問題はないと判断した。

以上より、オロパタジン塩酸塩顆粒0.5%「タカ

タ」は、先発医薬品であるアレロック®顆粒0.5%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、アレロック®顆粒0.5%のジェネリック医薬品として、オロパタジン塩酸塩顆粒0.5%「タカタ」を開発した。

ガイドラインに従い、アレロック®顆粒0.5%とオロパタジン塩酸塩顆粒0.5%「タカタ」の生物学的同等性を評価した結果、両製剤は生物学的に同等と判断された。

以上より、オロパタジン塩酸塩顆粒0.5%「タカタ」は、先発医薬品であるアレロック®顆粒0.5%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) アレロック®錠2.5・5, アレロック®OD錠2.5・5, アレロック®顆粒0.5%の医薬品インタビューフォーム: 協和発酵キリン(株), 2013年8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) 平成18年11月24日付薬食審査発第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24年2月29日付薬食審査発0229第10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」
- 6) 高野和彦, 他: 診療と新薬 **49**: 1243-1253, 2012.