



# モンテルカスト細粒 4 mg 「タカタ」の 生物学的同等性試験

沖 守<sup>1)</sup> / 菊池五美<sup>2)</sup> / 山田 倫<sup>2)</sup> / 小菅宏喜<sup>2)</sup> /  
吉田寿一<sup>2)</sup> / 吉田久男<sup>2)</sup> / 尾崎明芳<sup>2)</sup>

## ● 要旨

高田製薬株式会社は、シングレア<sup>®</sup>細粒 4 mg (MSD 株式会社製) のジェネリック医薬品として、モンテルカスト細粒 4 mg 「タカタ」を開発した。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、先発医薬品であるシングレア<sup>®</sup>細粒 4 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  $1516.39 \pm 360.60$  および  $1558.12 \pm 343.34$  ng·hr/mL,  $C_{max}$  が  $222.86 \pm 36.21$  および  $229.37 \pm 41.15$  ng/mL であった。

評価パラメータである  $AUC_t$  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  $\log 0.9126 \sim \log 1.0298$ ,  $C_{max}$  が  $\log 0.9208 \sim \log 1.0312$  であり、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。

また、シングレア<sup>®</sup>細粒 4 mg の服用の際には口に直接入れてもよいとされていることから、モンテルカスト細粒 4 mg 「タカタ」について服用時の飲水の影響を確認するため、水で服用と水なしで服用の生物学的同等性を評価した。この結果、水で服用と水なしで服用の生物学的同等性が確認された。

以上のとおり、モンテルカスト細粒 4 mg 「タカタ」は、先発医薬品であるシングレア<sup>®</sup>細粒 4 mg と、临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** : Montelukast, bioequivalence, plasma concentration

## はじめに

モンテルカストナトリウムは、システインルロイコトリエンタイプ 1 受容体 (Cys LT<sub>1</sub> 受容体) に対する選択的かつ競合的拮抗薬である。1 日 1 回の服用で有効性を示し、日本を含む世界 100 ヶ国以上で承認・発売されている。

本邦においては、2001 年 6 月に成人 (シングレア<sup>®</sup>錠 10 mg) および 6 歳以上の小児 (シングレア<sup>®</sup>

チュアブル錠 5 mg) の気管支喘息に対する適応を取得し、2007 年 7 月に 1 歳以上 6 歳未満 (シングレア<sup>®</sup>細粒 4 mg) の気管支喘息に対して適応を取得した。また、服用が容易で高い有効性および安全性を有する新たなアレルギー性鼻炎治療薬として開発が続けられ、2008 年 1 月に成人に対するアレルギー性鼻炎の治療薬として、シングレア<sup>®</sup>錠 10 mg の効能追加ならびに含量違い製剤であるシングレア<sup>®</sup>錠 5 mg が承認されている<sup>1)</sup>。

1) 医療法人社団成守会 成守会クリニック, 2) 高田製薬株式会社 分析研究部

表1 治験薬〈生物学的同等性試験〉

項目	試験製剤	標準製剤
製剤名	モンテルカスト 細粒 4 mg 「タカタ」	シングレア®細粒 4 mg
製造会社	高田製薬株式会社	MSD 株式会社
表示量	1包中モンテルカストとして 4 mg を含有する	
ロット番号	MT1F04	3MQ18Z

高田製薬株式会社は、シングレア®細粒 4 mg のジェネリック医薬品として、モンテルカスト細粒 4 mg 「タカタ」を開発した。

「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、モンテルカスト細粒 4 mg 「タカタ」とシングレア®細粒 4 mg との生物学的同等性を評価した。また、シングレア®細粒 4 mg の服用の際には口に直接入れてもよいとされていることから<sup>6)</sup>、モンテルカスト細粒 4 mg 「タカタ」を水で服用と水なしで服用の生物学的同等性を評価した。

## I. モンテルカスト細粒 4 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、ガイドラインに従い選択した溶出試験液である水において、シングレア®細粒 4 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。

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 6.5 (pH 6.5の薄めた McIlvaine の緩衝液), pH 7.5 (pH 7.5の薄めた McIlvaine の緩衝液), 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であると判定された。

#### 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、医療法人社団成守会 成守会クリニック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。

#### 3) 被験者

投与前4週間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

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、いずれの試験においても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1包(モンテルカストとして4 mg: 先発医薬品の1投与単位)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

被験者は投与前日の前日(入院日)の17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。

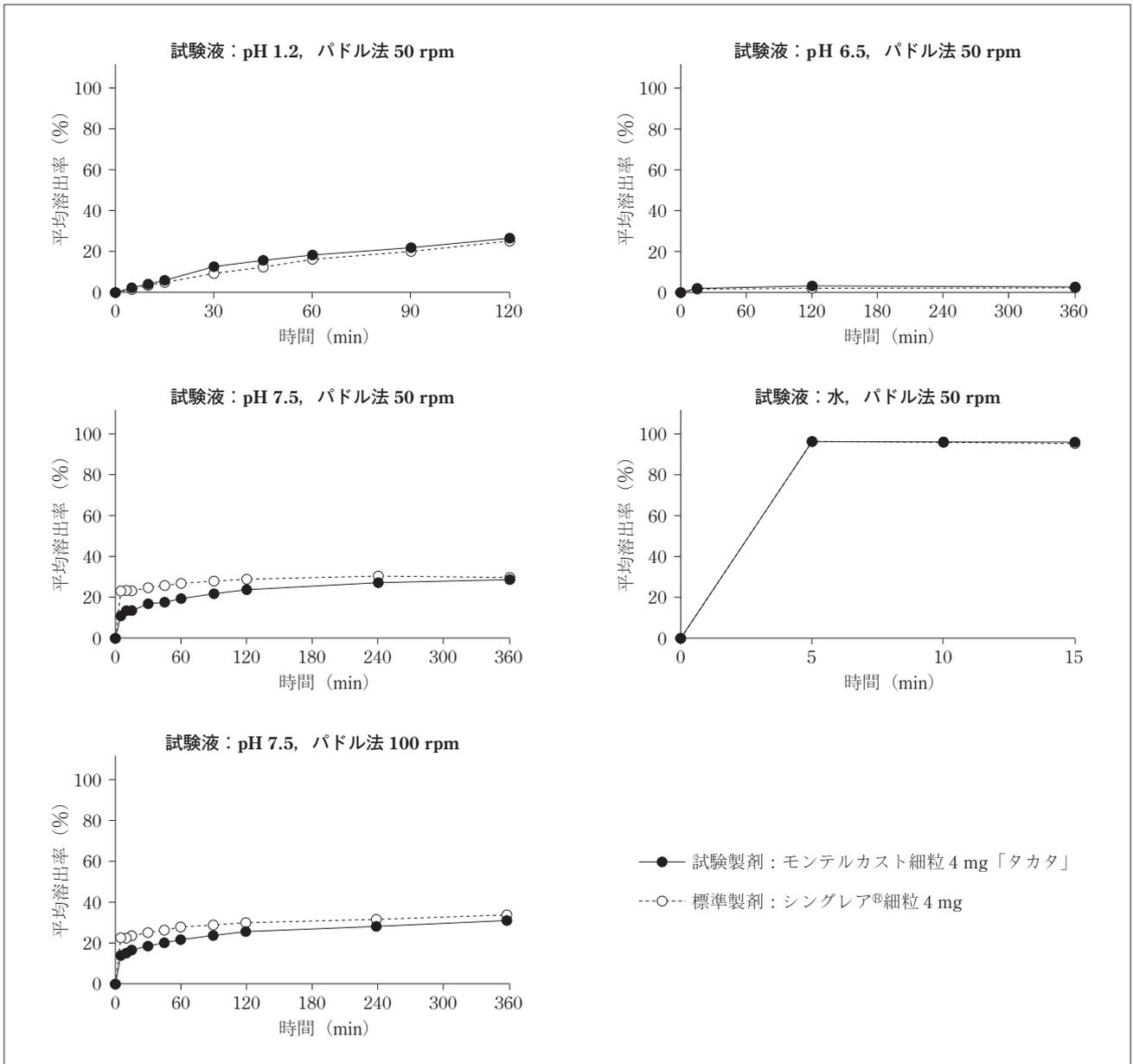


図1 溶出試験における平均溶出曲線 (各条件 n = 12) <生物学的同等性試験>

表2 割り付け <生物学的同等性試験>

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

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

表3 治験スケジュール〈生物学的同等性試験〉

	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	～17:00	－16 (入院)								
	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								○
	12:30	3.5								○
	13:00	4		○		○	○			○
	15:00	6								○
	17:00	8								○
	19:00	10		○						○
	21:00	12								○
2日目 (退院日)	9:00	24			○	○	○	○	○	

## (3) 臨床検査

## ① 血液学的検査

WBC, RBC, Hb, Ht, 血小板数, 白血球分画 (Neutro, Eosino, Baso, Mono, Lymp)

## ② 生化学的検査

TP, T-BIL, AST (GOT), ALT (GPT), AL-P, LDH,  $\gamma$ -GTP, CK (CPK), BUN, Cr, UA, T-CHO, TG, Na, K, Cl

## 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, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12 および 24 時間の計 14 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 5.5 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 -80°C 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 1 ~ 1000 ng/mL であり, 分析法バリデーションの結果, 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」<sup>7)</sup> のいずれの項目 (選択性, 検量線, 真度および精度, 安定性等) 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 (株式会社 CAC クロア製) を用いて実施し, 定量下限 (1 ng/mL) 未満の測定値は 「0」とした。

## (1) パラメータ

最終採血時間までの血漿中薬物濃度-時間下面積 (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評価パラメータ, 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。

## (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、 $T_{max}$ 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。ただし，この判定基準を適用するにはガイドラインに規定された条件を満たした場合に限られる。

## 2. 生物学的同等性試験の試験結果

### 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20～39歳，体重は53.4～74.6 kg，BMIは18.9～23.9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平均血漿中未変化体濃度の推移を図2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 $1516.39 \pm 360.60$  および  $1558.12 \pm 343.34$  ng $\cdot$ hr/mL， $C_{max}$ が $222.86 \pm 36.21$  および  $229.37 \pm 41.15$  ng/mLであった。

### 3) 生物学的同等性の評価

評価パラメータ（ $AUC_t$ ， $C_{max}$ ）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。

評価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 $\log 0.9126 \sim \log 1.0298$ ， $C_{max}$ が $\log 0.9208 \sim \log 1.0312$ 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

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. モンテルカスト細粒4mg「タカタ」の服用時の飲水の影響

### 1. 試験方法

#### 1) 製剤

治験薬は表1の試験製剤を用いた。

#### 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，医療法人社団成守会 成守会クリニック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。

#### 3) 被験者

投与前4週間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

被験者14名を2群（1群7名）に無作為に分け，投与方法は，ラテン方格法を用いて水で服用および水なしで服用を割り付けた。なお，休薬期間は初回投与後7日間とした（表7）。

製剤の投与は2群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1包（モンテルカストとして4mg：先発医薬品の1

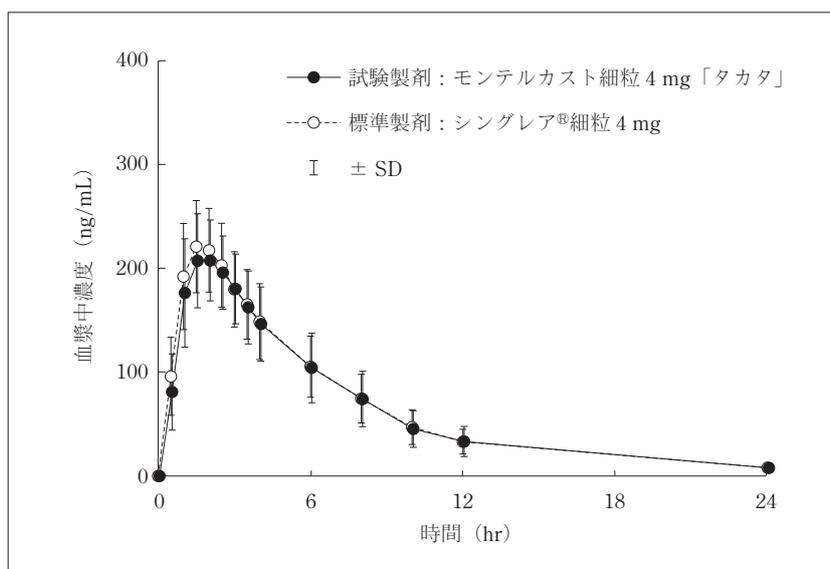


図2 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 20)  
 〈生物学的同等性試験〉

表4 薬物動態パラメータ 〈生物学的同等性試験〉

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	1516.39 ± 360.60	1558.12 ± 343.34
C <sub>max</sub> (ng/mL)	222.86 ± 36.21	229.37 ± 41.15
T <sub>max</sub> (hr)	1.90 ± 0.70	1.85 ± 0.63
AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	1579.91 ± 400.39	1623.85 ± 371.88
MRT (hr)	5.967 ± 0.749	5.926 ± 0.684
k <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.1303 ± 0.0161	0.1286 ± 0.0179
t <sub>1/2</sub> (hr)	5.40 ± 0.70	5.50 ± 0.88

平均値 ± SD (n = 20)

表5 評価パラメータの平均値の差と平均値の差の90%信頼区間  
 〈生物学的同等性試験〉

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 0.9695	log 0.9744
平均値の差の90%信頼区間	下側限界値	log 0.9126
	上側限界値	log 1.0298

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 〈生物学的同等性試験〉

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	0.7819	0.3832	0.7808	0.5668

表7 割り付け〈服用時の飲水の影響〉

群	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
1	7名	水で服用	7日間	水なしで服用
2	7名	水なしで服用		水で服用

表8 治験スケジュール〈服用時の飲水の影響〉

	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	～ 17:00	－ 16 (入院)								
	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								○
	12:30	3.5								○
	13:00	4		○			○	○		○
	15:00	6								○
	17:00	8								○
	19:00	10		○						○
21:00	12							○		
2日目 (退院日)	9:00	24				○	○	○	○	

投与単位)を水で服用では水 150 mL とともに、水なしで服用では唾液とともに経口投与した。なお、投与前 1 時間から投与後 2 時間は投与時を除き絶水、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17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8)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

WBC, RBC, Hb, Ht, 血小板数, 白血球分画(Neutro, Eosino, Baso, Mono, Lymph)

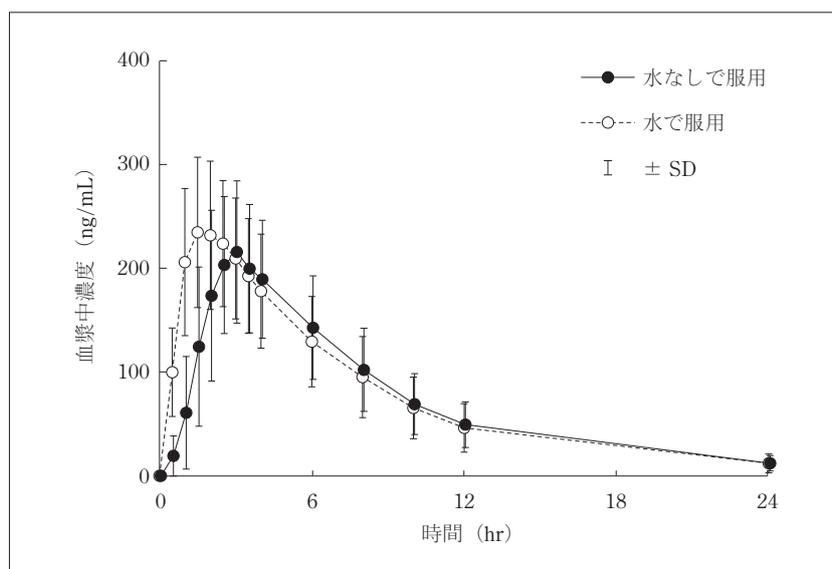


図3 水で服用および水なしで服用後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 14)  
 〈服用時の飲水の影響〉

表9 薬物動態パラメータ 〈服用時の飲水の影響〉

パラメータ (単位)	水で服用	水なしで服用
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	1896.84 ± 642.11	1780.19 ± 493.79
C <sub>max</sub> (ng/mL)	248.78 ± 64.90	246.56 ± 48.16
T <sub>max</sub> (hr)	2.04 ± 0.89	2.82 ± 1.14
AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	2003.36 ± 734.35	1881.34 ± 564.50
MRT (hr)	6.314 ± 0.879	6.986 ± 1.012
k <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.1311 ± 0.0252	0.1299 ± 0.0177
t <sub>1/2</sub> (hr)	5.47 ± 1.05	5.44 ± 0.80

平均値 ± SD (n = 14)

表10 評価パラメータの平均値の差と平均値の差の90%信頼区間  
 〈服用時の飲水の影響〉

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 0.9510	log 1.0048
平均値の差の90%信頼区間	下側限界値	log 0.8719
	上側限界値	log 1.0373

表11 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果 〈服用時の飲水の影響〉

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	0.0693	0.3852	0.0095*	0.9568

\* : p < 0.05

表 12 服用感アンケートの調査項目および回答方式

調査項目	回答方式
甘さ	感じない, 少し甘い, 甘い, 非常に甘い
苦さ	感じない, 少し苦い, 苦い, 非常に苦い
粉っぽさ	粉っぽい～感じない (1～10点)
口に含んだ時の味	悪い～良い (1～10点)
飲み込んだ後の味	悪い～良い (1～10点)
飲みやすさ	飲みにくい～飲みやすい (1～10点)

## ② 生化学的検査

TP, T-BIL, AST (GOT), ALT (GPT), AL-P, LDH,  $\gamma$ -GTP, CK (CPK), BUN, Cr, UA, T-CHO, TG, Na, K, Cl

## 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, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12 および 24 時間の計 14 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 5.5 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 -80°C 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 1～1000 ng/mL であり, 分析法バリデーションの結果, 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」<sup>6)</sup>のいずれの項目(選択性, 検量線, 真度および精度, 安定性等)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 (株式会社 CAC クロア製) を用いて実施し, 定量下限 (1 ng/mL) 未満の測定値は「0」とした。

## (1) パラメータ

$AUC_t$  および  $C_{max}$  を生物学的同等性の評価パラメータ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{\infty}$ , MRT および  $k_{el}$  を参考パラメータとし, 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, 2×2 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

水で服用と水なしで服用の  $AUC_t$  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, 水で服用と水なしで服用は生物学的に同等と判定することとした。

## 2. 服用時の飲水の影響の試験結果

## 1) 被験者

中止・脱落した被験者はなく, 全被験者 (14 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 14 名の年齢は 22～38 歳, 体重は 54.5～72.7 kg, BMI は 18.7～24.4 であった。

## 2) 薬物動態

水で服用および水なしで服用後の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 9 にそれぞれ示した。

水で服用および水なしで服用後の薬物動態パラメータ (平均値  $\pm$  SD) は,  $AUC_t$  が  $1896.84 \pm 642.11$  および  $1780.19 \pm 493.79$  ng·hr/mL,  $C_{max}$  が  $248.78 \pm 64.90$  および  $246.56 \pm 48.16$  ng/mL であった。

## 3) 生物学的同等性の評価

評価パラメータ ( $AUC_t$ ,  $C_{max}$ ) の平均値の差と平均値の差の 90% 信頼区間を表 10 に, 参考パラメータ ( $T_{max}$ ,  $AUC_{\infty}$ , MRT,  $k_{el}$ ) の分散分析における投与方法間の検定結果を表 11 にそれぞれ示した。

評価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  $\log 0.8719 \sim \log$

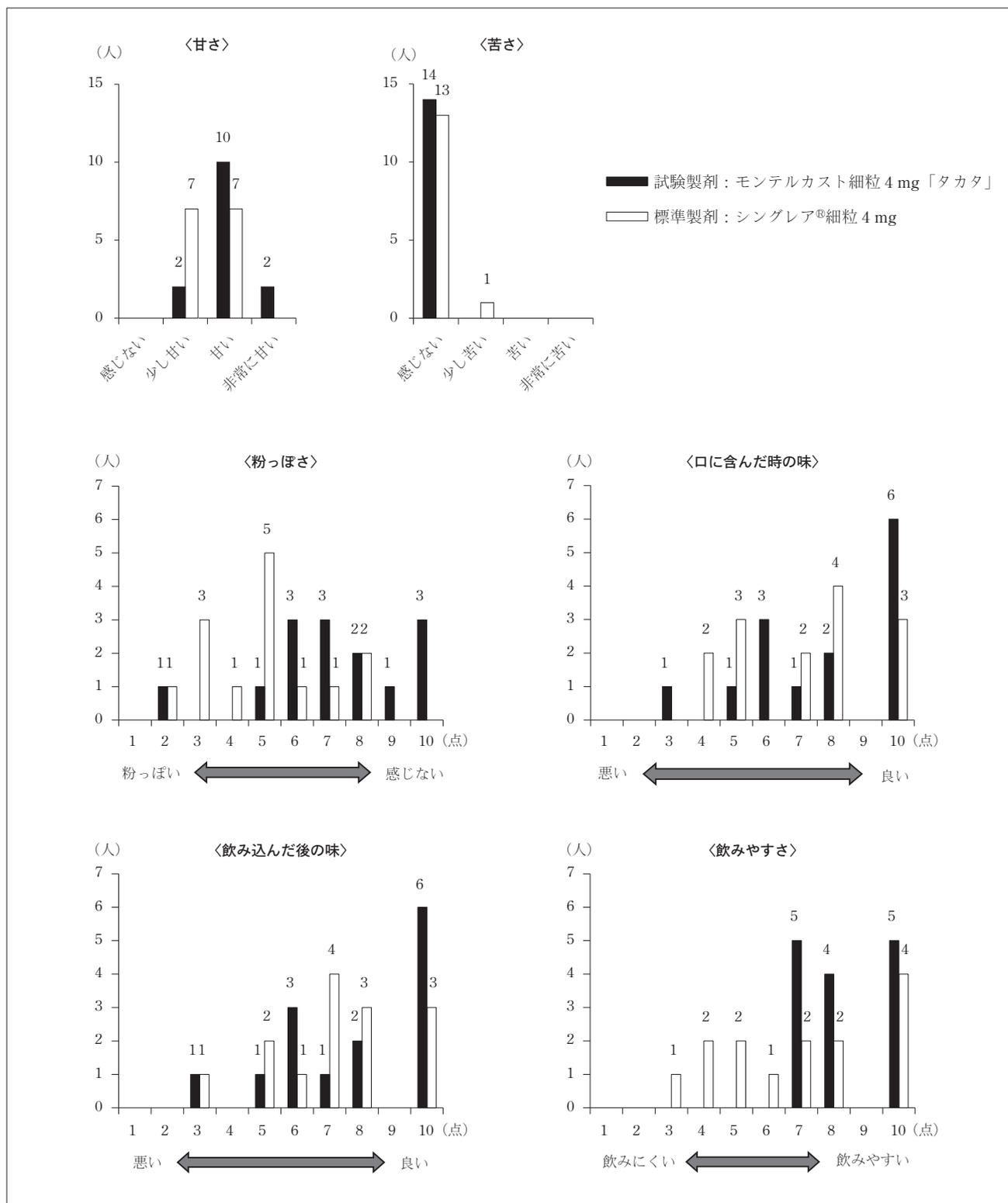


図4 各項目の服用感アンケートの集計結果

1.0373,  $C_{max}$  が  $\log 0.9130 \sim \log 1.1059$  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 MRT の「投与方法」に有意

差が認められたものの、試験精度が良好であり、わずかな差を有意差として認識したことに起因しており、臨床上的の影響はないと考えられた。

以上のとおり、モンテルカスト細粒 4 mg 「タカ

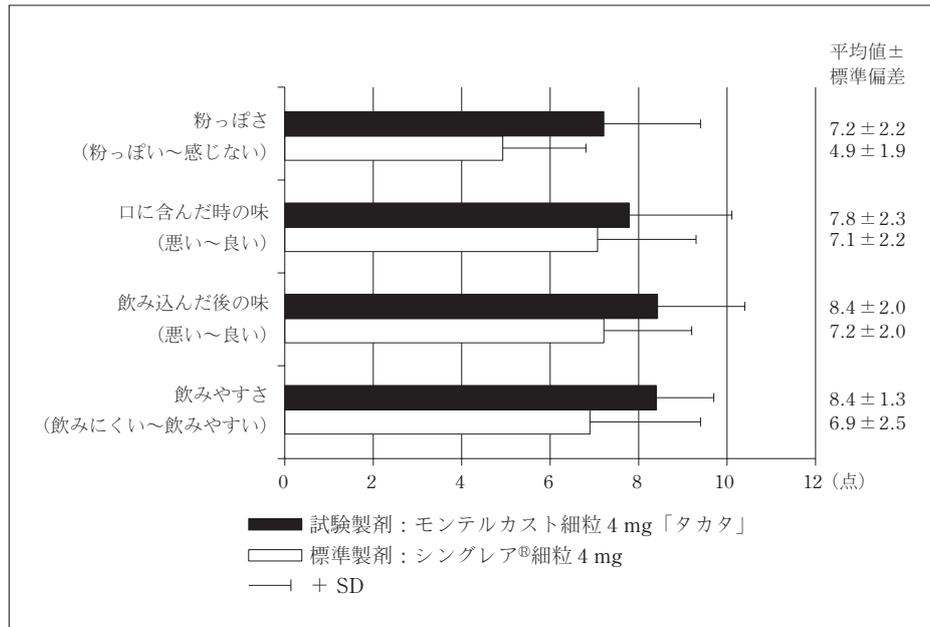


図5 10段階評価を行った調査項目の平均値および標準偏差

タ」は水で服用しても、水なしで服用しても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 14 名を安全性の評価対象とした。被験者 14 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. 服用感の評価

#### 1. 対象および方法

生物学的同等性試験において、試験製剤および標準製剤が投与された被験者を対象として、服用感アンケートを実施した。アンケートの調査項目は表 12 の 6 項目とし、4 段階もしくは 10 段階の評価を行った。

#### 2. アンケート結果

各項目の服用感アンケートの集計結果を図 4 に、10 段階評価を行った調査項目の平均値および標準偏差を図 5 に示す。

「甘さ」においては、試験製剤が標準製剤よりも

甘い傾向が得られ、「苦さ」は両製剤とも感じない傾向であった。「粉っぽさ」は試験製剤の方が感じない傾向にあり、「口に含んだときの味」と「飲み込んだ後の味」は両製剤とも被験者で感じ方に差が見られた。一方、「飲みやすさ」は試験製剤が標準製剤よりも良好な傾向が認められ、試験製剤はすべての被験者で 7 点以上の評価であった。

また、10 段階評価を行った調査項目の平均値は、いずれも試験製剤の方が高い値であり、特に「粉っぽさ」、「飲みやすさ」では、1.5 点以上の差が見られた。

### IV. 考 察

ガイドラインに従い、モンテルカスト細粒 4 mg 「タカタ」を試験製剤、シングレア®細粒 4 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。

評価パラメータである 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、生物学的同等の許容域である log 0.80 ～ 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、全被験者において有害事象は認められず、臨床的に問題ないものと考えられた。

また、試験製剤を水で服用と水なしで服用のAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果、生物学的同等の許容域であるlog 0.80～log 1.25の範囲にあった。よって、試験製剤は飲水の有無によらず服用できると判断された。

以上より、モンテルカスト細粒4 mg「タカタ」は、先発医薬品であるシングレア<sup>®</sup>細粒4 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。

今回の生物学的同等性試験に際して実施した服用感アンケートの結果において、「粉っぽさ」「飲みやすさ」で試験製剤の方が良い傾向が認められたことから、服薬時の利便性向上に貢献できると考えられた。

## ま と め

高田製薬株式会社は、シングレア<sup>®</sup>細粒4 mgのジェネリック医薬品として、モンテルカスト細粒4 mg「タカタ」を開発した。

ガイドラインに従い、モンテルカスト細粒4 mg「タカタ」とシングレア<sup>®</sup>細粒4 mg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、モンテルカスト細粒4 mg「タカタ」は、先発医薬品であるシングレア<sup>®</sup>細粒4 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) シングレア<sup>®</sup>錠5 mg・10 mg, シングレア<sup>®</sup>OD錠10 mg, シングレア<sup>®</sup>チュアブル錠5 mg, シングレア<sup>®</sup>細粒4 mgの医薬品インタビューフォーム: MSD株式会社, 2016年9月改訂(改訂第37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) シングレア<sup>®</sup>細粒4 mgの添付文書: MSD株式会社, 2016年9月改訂(第19版)
- 7) 平成25年7月11日付薬食審査発0711第1号「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドラインについて」