



モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「タカタ」の 生物学的同等性試験

大釜陽一郎¹⁾／麦谷 歩¹⁾／海野雄哉²⁾／山田 倫²⁾／
渡邊将作²⁾／吉田寿一²⁾／吉田久男²⁾／尾崎明芳²⁾

● 要旨

高田製薬株式会社は、シングレア[®]チュアブル錠 5 mg (MSD 株式会社製) のジェネリック医薬品として、モンテルカストチュアブル錠 5 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[®]チュアブル錠 5 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。なお、本剤はチュアブル錠であることから、噛み砕いて水で服用する試験、噛み砕いて水なしで服用する試験、口腔内で溶かして水で服用する試験、口腔内で溶かして水なしで服用する試験の 4 試験を実施した。

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、噛み砕いて水で服用する試験では AUC_t が 1795.95 ± 462.13 および 1909.32 ± 448.34 ng·hr/mL, C_{max} が 262.39 ± 56.36 および 288.35 ± 53.05 ng/mL, 噛み砕いて水なしで服用する試験では AUC_t が 2274.25 ± 386.29 および 2132.80 ± 379.59 ng·hr/mL, C_{max} が 311.36 ± 50.05 および 309.36 ± 49.01 ng/mL, 口腔内で溶かして水で服用する試験では AUC_t が 1799.20 ± 268.04 および 1834.84 ± 345.97 ng·hr/mL, C_{max} が 262.31 ± 43.02 および 271.95 ± 50.40 ng/mL, 口腔内で溶かして水なしで服用する試験では AUC_t が 1973.76 ± 451.36 および 1995.59 ± 437.31 ng·hr/mL, C_{max} が 296.47 ± 57.62 および 305.98 ± 59.28 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、噛み砕いて水で服用する試験の AUC_t が $\log 0.8925 \sim \log 0.9837$, C_{max} が $\log 0.8213 \sim \log 0.9908$, 噛み砕いて水なしで服用する試験の AUC_t が $\log 1.0332 \sim \log 1.1053$, C_{max} が $\log 0.9559 \sim \log 1.0591$, 口腔内で溶かして水で服用する試験の AUC_t が $\log 0.9406 \sim \log 1.0372$, C_{max} が $\log 0.9053 \sim \log 1.0339$, 口腔内で溶かして水なしで服用する試験の AUC_t が $\log 0.9387 \sim \log 1.0363$, C_{max} が $\log 0.9164 \sim \log 1.0206$ であり、いずれの試験において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、モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「タカタ」は、先発医薬品であるシングレア[®]チュアブル錠 5 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、システイニルロイコトリエントタイプ1受容体 (Cys LT₁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ヵ国以上で承認・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[®]錠10mg) および6歳以上の小児 (シングレア[®]チュアブル錠5mg) 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[®]細粒4mg) 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[®]錠10mgの効能追加ならびに含量違い製剤であるシングレア[®]錠5mgが承認されている¹⁾。

高田製薬株式会社は、シングレア[®]チュアブル錠5mgのジェネリック医薬品として、モンテルカストチュアブル錠5mg「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」^{2)~5)} (以下、ガイドラインという) に従い、モンテルカストチュアブル錠5mg「タカタ」とシングレア[®]チュアブル錠5mgとの生物学的同等性を評価した。

I. モンテルカストチュアブル錠5mg「タカタ」の生物学的同等性試験

1. 試験方法

1) 製剤

試験薬は表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0.01% (W/V) ポリソルベート80を添加したpH 6.8 (溶出試験第2液) において、シングレア[®]チュアブル錠5mg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 4.0 (pH 4.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液), pH 6.8 (溶出試験第2液), 水, 0.01% (W/V) ポリソルベート80を添加したpH 1.2, 0.01% (W/V) ポリソルベート80を添加したpH 4.0および0.01% (W/V) ポリソルベート80を添加したpH 6.8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、水において、ガイドラインに示された基準に適合せず、両製剤の溶出挙動は類似しているとは判定できなかった。

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」, 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、博多クリニック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。

4) 投与方法および投与量

いずれの試験においても被験者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

表1 治験薬〈全試験〉

項目	試験製剤	標準製剤
製剤名	モンテルカスト チュアブル錠5mg「タカタ」	シングレア [®] チュアブル錠5mg
製造会社	高田製薬株式会社	MSD株式会社
表示量	1錠中モンテルカストとして5mgを含有する	
ロット番号	MT1CW04	3JQ12M

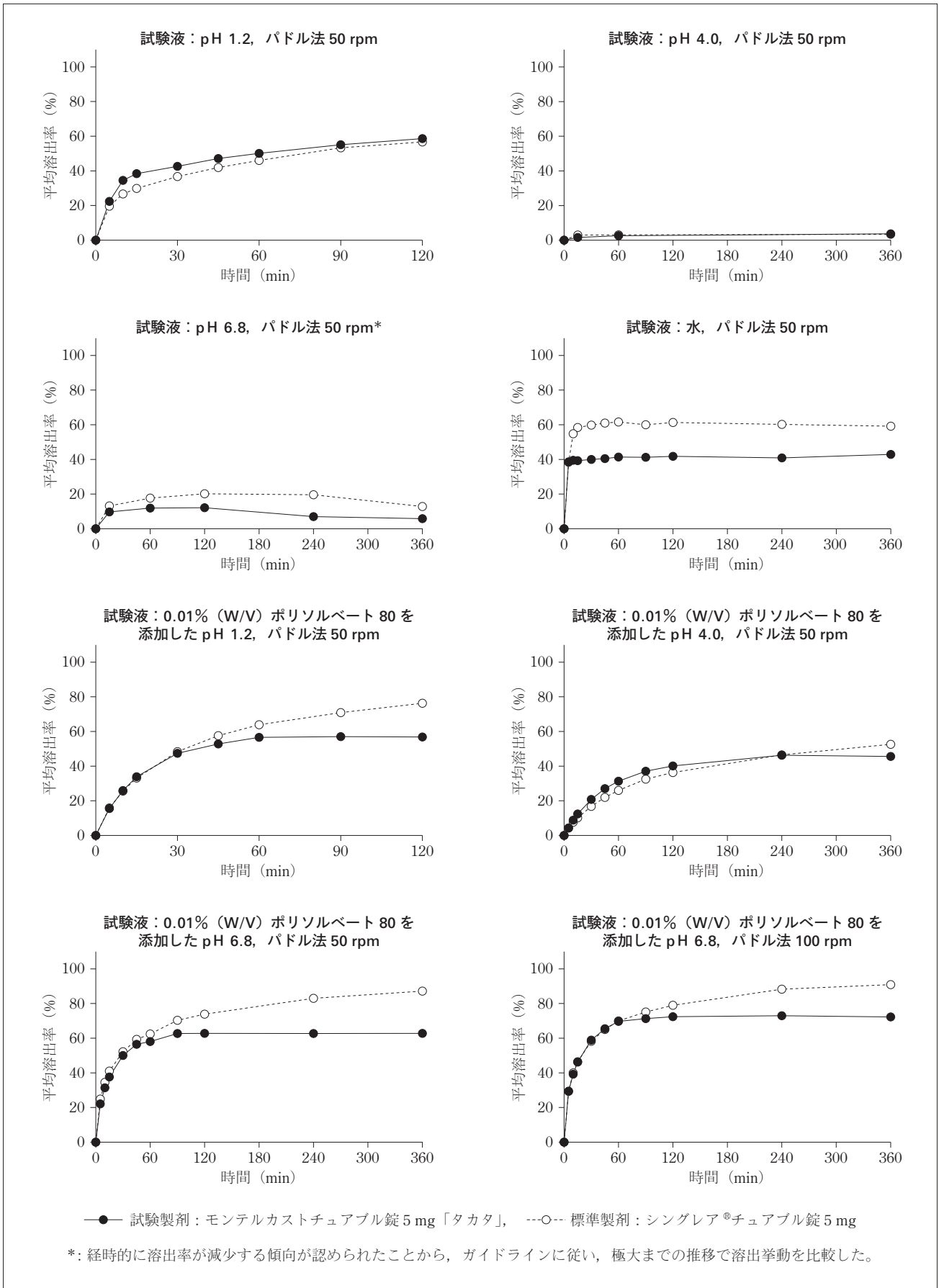


図1 溶出試験における平均溶出曲線 (各条件 n = 12)

表2 割り付け〈全試験〉

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

表3 治験スケジュール〈全試験〉

	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	～18:00	－15 (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			○	○	○	○	○	

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錠(モンテルカストとして5mg:先発医薬品の1投与単位)を、噛み砕いて水で服用する試験では試験製剤、標準製剤を噛み砕いた後水150mLとともに、噛み砕いて水なしで服用する試験では試験製剤、標準製剤を噛み砕いた後唾液とともに、口腔内で溶かして水で服用する試験では試験製剤、標準製剤を口腔内で溶かした後水150mLと

ともに、口腔内で溶かして水なしで服用する試験では試験製剤、標準製剤を口腔内で溶かした後唾液とともに服用させた。また、水で服用した試験では投与後4時間までは絶食、水なしで服用した試験では投与前1時間から投与後2時間までは絶水、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、 γ -GTP、CK(CPK)、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¹⁾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℃、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℃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」⁶⁾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_t)および最高血漿中濃度(C_{max})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_{max})、無限大時間までの血漿中濃度-時間下面積(AUC_∞)、平均滞留時間(MRT)および消失速度定数(k_{el})を参考パラメータとし、別に消失半減期(t_{1/2})を求めた。

(2) 分散分析

AUC_∞、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

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~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。

2. 噛み砕いて水で服用する試験の試験結果

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20~37歳、体重は53.0~76.6 kg、BMIは18.5~23.8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±SD)は、AUC_tが1795.95±462.13および1909.32±448.34 ng・hr/mL、C_{max}が262.39±56.36および288.35±53.05 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

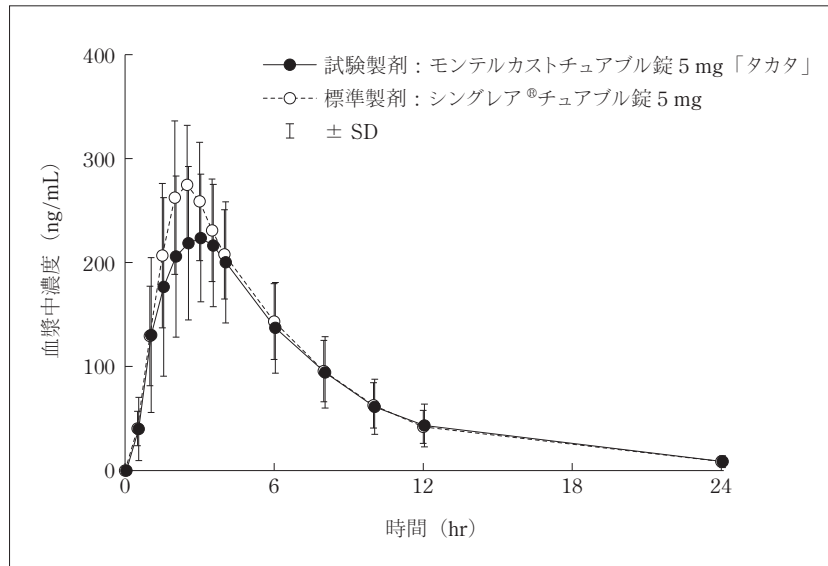


図2 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n=20)
 〈噛み砕いて水で服用〉

表4 薬物動態パラメータ 〈噛み砕いて水で服用〉

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	1795.95 ± 462.13	1909.32 ± 448.34
C _{max} (ng/mL)	262.39 ± 56.36	288.35 ± 53.05
T _{max} (hr)	2.65 ± 0.93	2.35 ± 0.59
AUC _∞ (ng・hr/mL)	1859.98 ± 505.22	1972.92 ± 489.14
MRT (hr)	6.347 ± 0.955	6.140 ± 0.604
k _{el} (hr ⁻¹)	0.1463 ± 0.0176	0.1459 ± 0.0194
t _{1/2} (hr)	4.81 ± 0.63	4.83 ± 0.62

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
 〈噛み砕いて水で服用〉

パラメータ	AUC _t (対数変換)	C _{max} (対数変換)
平均値の差	log 0.9370	log 0.9021
平均値の差の90%信頼区間	下側限界値	log 0.8925
	上側限界値	log 0.9837

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 〈噛み砕いて水で服用〉

パラメータ	T _{max} (未変換)	AUC _∞ (対数変換)	MRT (対数変換)	k _{el} (対数変換)
p値	0.2803	0.0407*	0.3697	0.8469

* : p < 0.05

タ (T_{max} , AUC_{∞} , 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 $\log 0.8925 \sim \log 0.9837$, C_{max} が $\log 0.8213 \sim \log 0.9908$ 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, AUC_{∞} 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, 臨床上的影響はないと考えられた。

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, 臨床上前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。

3. 噛み砕いて水なしで服用する試験の試験結果

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 ~ 38 歳, 体重は 49.8 ~ 72.0 kg, BMI は 18.5 ~ 23.3 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 3 に, 薬物動態パラメータを表 7 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 2274.25 ± 386.29 および 2132.80 ± 379.59 ng \cdot hr/mL, C_{max} が 311.36 ± 50.05 および 309.36 ± 49.01 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 8 に, 参考パラメータ (T_{max} , AUC_{∞} , MRT , k_{el}) の分散分析における製剤間の検定結果を表 9 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 $\log 1.0332 \sim \log 1.1053$, C_{max} が $\log 0.9559 \sim \log 1.0591$ 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, AUC_{∞} 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, 臨床上的影響はないと考えられた。

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, 臨床上前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。

4. 口腔内で溶かして水で服用する試験の試験結果

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 ~ 35 歳, 体重は 55.5 ~ 77.5 kg, BMI は 18.5 ~ 24.4 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 4 に, 薬物動態パラメータを表 10 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 1799.20 ± 268.04 および 1834.84 ± 345.97 ng \cdot hr/mL, C_{max} が 262.31 ± 43.02 および 271.95 ± 50.40 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 11 に, 参考パラメータ (T_{max} , AUC_{∞} , MRT , k_{el}) の分散分析における製剤間の検定結果を表 12 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 $\log 0.9406 \sim \log 1.0372$, C_{max} が $\log 0.9053 \sim \log 1.0339$ と, いずれ

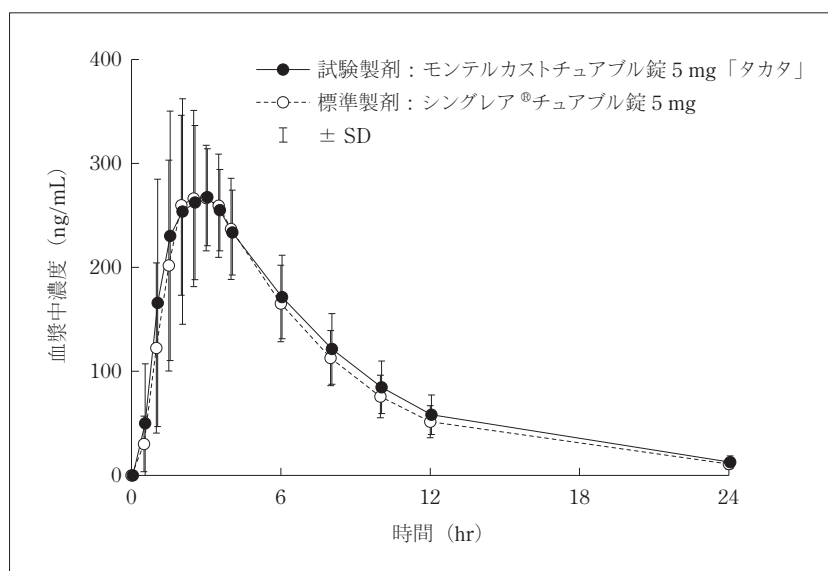


図3 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n=20)
〈噛み砕いて水なしで服用〉

表7 薬物動態パラメータ 〈噛み砕いて水なしで服用〉

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	2274.25 ± 386.29	2132.80 ± 379.59
C _{max} (ng/mL)	311.36 ± 50.05	309.36 ± 49.01
T _{max} (hr)	2.45 ± 0.89	2.55 ± 0.78
AUC _∞ (ng・hr/mL)	2371.80 ± 435.69	2213.81 ± 419.29
MRT (hr)	6.645 ± 0.932	6.512 ± 0.668
k _{el} (hr ⁻¹)	0.1371 ± 0.0141	0.1404 ± 0.0158
t _{1/2} (hr)	5.11 ± 0.53	5.00 ± 0.59

平均値 ± SD (n=20)

表8 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
〈噛み砕いて水なしで服用〉

パラメータ	AUC _t (対数変換)	C _{max} (対数変換)
平均値の差	log 1.0686	log 1.0062
平均値の差の90%信頼区間	下側限界値	log 1.0332
	上側限界値	log 1.1053

表9 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果 〈噛み砕いて水なしで服用〉

パラメータ	T _{max} (未変換)	AUC _∞ (対数変換)	MRT (対数変換)	k _{el} (対数変換)
p値	0.5827	0.0027*	0.4381	0.0520

* : p < 0.05

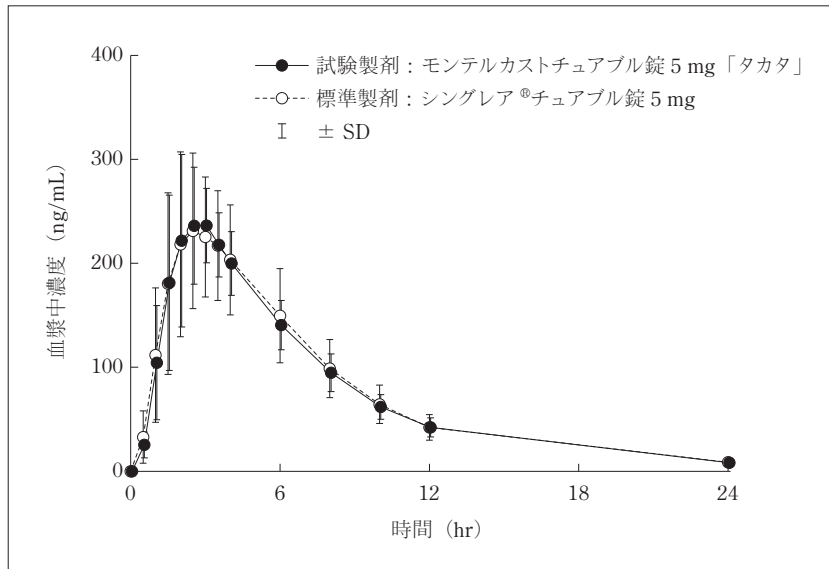


図4 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 20)
 〈口腔内で溶かして水で服用〉

表10 薬物動態パラメータ 〈口腔内で溶かして水で服用〉

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	1799.20 ± 268.04	1834.84 ± 345.97
C _{max} (ng/mL)	262.31 ± 43.02	271.95 ± 50.40
T _{max} (hr)	2.58 ± 0.65	2.78 ± 1.03
AUC _∞ (ng・hr/mL)	1857.33 ± 286.43	1898.06 ± 371.28
MRT (hr)	6.434 ± 0.444	6.429 ± 0.688
k _{el} (hr ⁻¹)	0.1437 ± 0.0125	0.1425 ± 0.0150
t _{1/2} (hr)	4.86 ± 0.43	4.92 ± 0.55

平均値 ± SD (n = 20)

表11 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 〈口腔内で溶かして水で服用〉

パラメータ	AUC _t (対数変換)	C _{max} (対数変換)
平均値の差	log 0.9877	log 0.9675
平均値の差の90%信頼区間	下側限界値	log 0.9406
	上側限界値	log 1.0372

表12 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果 〈口腔内で溶かして水で服用〉

パラメータ	T _{max} (未変換)	AUC _∞ (対数変換)	MRT (対数変換)	k _{el} (対数変換)
p 値	0.5157	0.6371	0.8938	0.5850

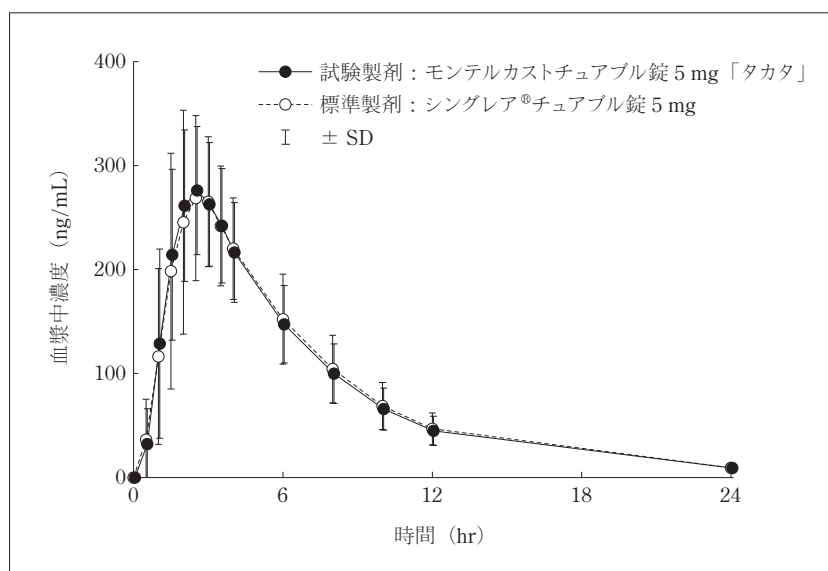


図5 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 20)
 〈口腔内で溶かして水なしで服用〉

表13 薬物動態パラメータ 〈口腔内で溶かして水なしで服用〉

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	1973.76 ± 451.36	1995.59 ± 437.31
C _{max} (ng/mL)	296.47 ± 57.62	305.98 ± 59.28
T _{max} (hr)	2.43 ± 0.65	2.58 ± 1.02
AUC _∞ (ng・hr/mL)	2039.58 ± 484.42	2062.93 ± 468.50
MRT (hr)	6.274 ± 0.577	6.393 ± 0.739
k _{el} (hr ⁻¹)	0.1433 ± 0.0145	0.1430 ± 0.0151
t _{1/2} (hr)	4.89 ± 0.52	4.90 ± 0.51

平均値 ± SD (n = 20)

表14 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
 〈口腔内で溶かして水なしで服用〉

パラメータ	AUC _t (対数変換)	C _{max} (対数変換)
平均値の差	log 0.9863	log 0.9671
平均値の差の90%信頼区間	下側限界値	log 0.9387
	上側限界値	log 1.0363

表15 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果
 〈口腔内で溶かして水なしで服用〉

パラメータ	T _{max} (未変換)	AUC _∞ (対数変換)	MRT (対数変換)	k _{el} (対数変換)
p 値	0.6097	0.6267	0.4597	0.8877

表 16 服用感アンケートの調査項目

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
噛み砕きやすさ (噛み砕いて服用する試験のみ実施)	非常に噛み砕きやすい, 少し噛み砕きにくい, 噛み砕きにくい, 非常に硬くて噛み砕くのに苦労した
溶けやすさ (口腔内で溶かして服用する試験のみ実施)	非常に溶けやすい, 少し溶けにくい, 溶けにくい, 非常に溶けにくいままでも形が残った
粉っぽさ	全く気にならない, 少し粉っぽさが気になるが飲むには問題ない, 粉っぽさが気になりやや飲みにくい, 粉っぽくて非常に飲みにくい
飲みやすさ	飲みにくい～飲みやすい (1～10点)

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。

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。

5. 口腔内で溶かして水なしで服用する試験の試験結果

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 20～38 歳, 体重は 48.4～75.8 kg, BMI は 18.6～24.4 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 5 に, 薬物動態パラメータを表 13 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 1973.76 ± 451.36 および 1995.59 ± 437.31 ng·hr/mL, C_{max} が 296.47 ± 57.62 および 305.98 ± 59.28 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 14 に, 参考パラメータ (T_{max} , AUC_{∞} , MRT , k_{el}) の分散分析における製剤間の検定結果を表 15 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 $\log 0.9387 \sim \log 1.0363$, C_{max} が $\log 0.9164 \sim \log 1.0206$ 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。

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。

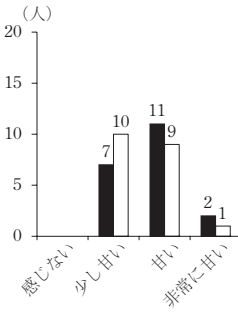
以上のことから, 安全性について問題はないと判断した。

6. モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「タカタ」の生物学的同等性試験の評価

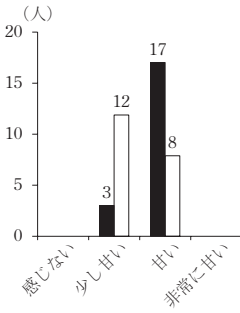
噛み砕いて水で服用する試験, 噛み砕いて水なしで服用する試験, 口腔内で溶かして水で服用する試験, 口腔内で溶かして水なしで服用する試験の 4 試験において, 評価パラメータである AUC_t および

〈甘さ〉

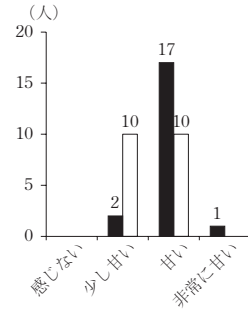
噛み砕いて水で服用



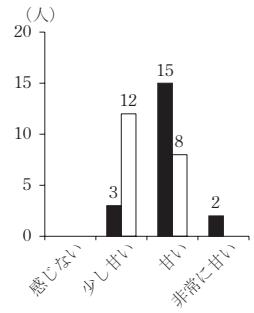
噛み砕いて水なしで服用



口腔内で溶かして水で服用

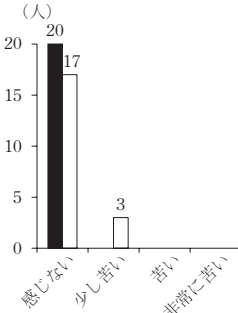


口腔内で溶かして水なしで服用

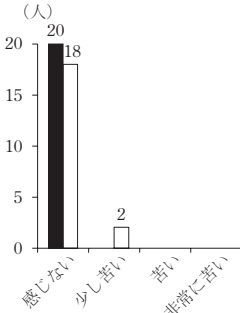


〈苦さ〉

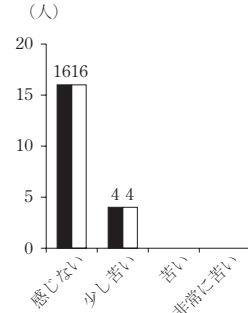
噛み砕いて水で服用



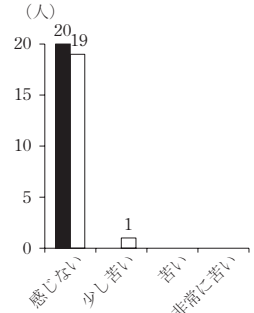
噛み砕いて水なしで服用



口腔内で溶かして水で服用

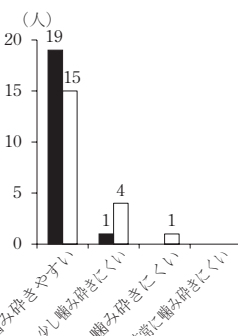


口腔内で溶かして水なしで服用

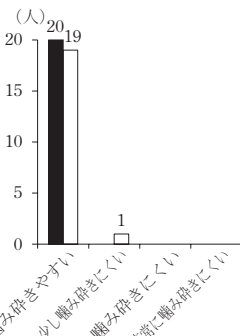


〈噛み砕きやすさ・溶けやすさ〉

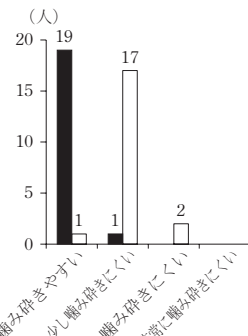
噛み砕いて水で服用



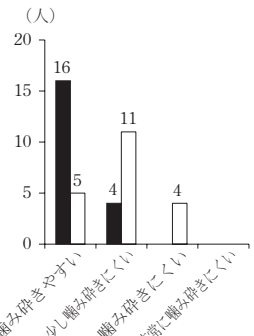
噛み砕いて水なしで服用



口腔内で溶かして水で服用

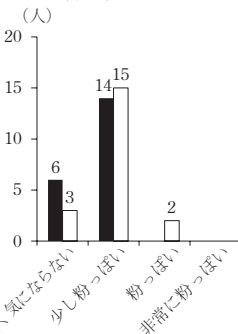


口腔内で溶かして水なしで服用

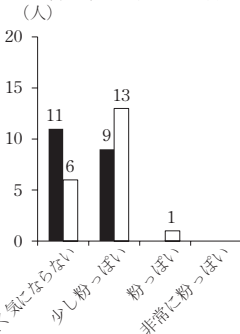


〈粉っぽさ〉

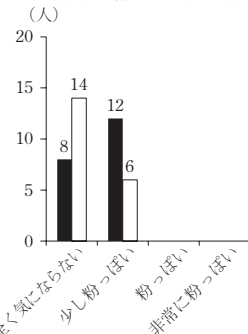
噛み砕いて水で服用



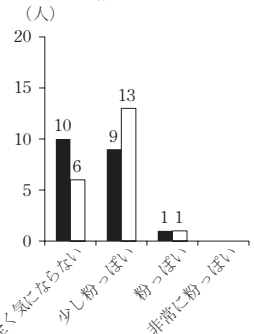
噛み砕いて水なしで服用



口腔内で溶かして水で服用



口腔内で溶かして水なしで服用



■ 試験製剤：モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「タカタ」
 □ 標準製剤：シングレア®チュアブル錠 5 mg

図6 各項目の服用感アンケート集計結果

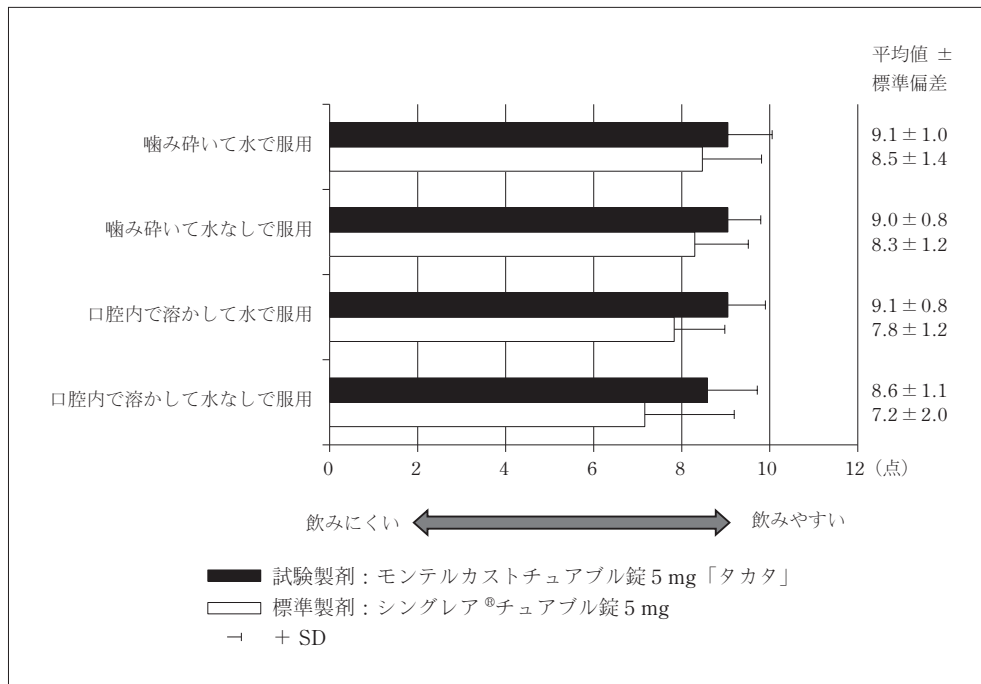


図7 総合的な飲みやすさの集計結果

C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあったことから、モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「タカタ」とシングレア[®]チュアブル錠 5 mg は生物学的に同等と判断された。

II. 服用感の評価

1. 対象および方法

噛み砕いて水で服用する試験、噛み砕いて水なしで服用する試験、口腔内で溶かして水で服用する試験、口腔内で溶かして水なしで服用する試験の 4 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 16 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 6 に、総合的な飲みやすさに関するアンケートの集計結果を図 7 に示す。

「甘さ」においては、いずれの飲み方でも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。「噛み砕きやすさ」も両製剤ともほぼ同様の結果であり、「溶けやすさ」は試験製剤が溶けやすい傾向がみられた。

「粉っぽさ」はいずれの投与方法でも粉っぽい、非常に粉っぽい、と回答した被験者は極わずかであった。総合的な飲みやすさはいずれの投与方法においても試験製剤が標準製剤よりも良好な結果であった。

III. 考察

ガイドラインに従い、モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「タカタ」を試験製剤、シングレア[®]チュアブル錠 5 mg を標準製剤として生物学的同等性試験を実施した。なお、本剤はチュアブル錠であることから、噛み砕いて水で服用する試験、噛み砕いて水なしで服用する試験、口腔内で溶かして水で服用する試験、口腔内で溶かして水なしで服用する試験の 4 試験を実施した。この結果、いずれの試験も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_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、いずれの試験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、いずれの試験においても被験者に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。

以上より、モンテルカストチュアブル錠5mg「タカタ」は、先発医薬品であるシングレア[®]チュアブル錠5mg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。

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、いずれの投与方法においても、試験製剤の方がやや甘みが強い傾向が認められた。また、飲みやすさの平均値を求めると、いずれの投与方法においても試験製剤の方が標準製剤よりも飲みやすさの数値が高かったことから、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[®]チュアブル錠5mgのジェネリック医薬品として、モンテルカストチュアブル錠5mg「タカタ」を開発した。

ガイドラインに従い、シングレア[®]チュアブル錠5mgとモンテルカストチュアブル錠5mg「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、モンテルカストチュアブル錠5mg「タカタ」は、先発医薬品であるシングレア[®]チュアブル錠5mg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。

参 考 文 献

- 1) シングレア[®]錠5mg・10mg, シングレア[®]OD錠10mg, シングレア[®]チュアブル錠5mg, シングレア[®]細粒4mg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) 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」