



# モンテルカスト OD 錠 10 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

松木俊二<sup>1)</sup>\* / 木綿梢里<sup>2)</sup> / 上野真義<sup>2)</sup> / 大西明弘<sup>3)</sup>\*\*

## ● 要旨

ジェネリック医薬品のモンテルカスト OD 錠 10 mg 「サワイ」と先発医薬品であるシングレア<sup>®</sup>錠 10 mg の生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。本剤は口腔内崩壊錠のため、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を実施した。

治験薬投与後 24 時間までの血漿中モンテルカスト濃度から求めた血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>t</sub>) と最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) を指標として、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した結果、水あり、水なしの両投与条件下で、モンテルカスト OD 錠 10 mg 「サワイ」とシングレア<sup>®</sup>錠 10 mg の AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。なお、本治験で有害事象は認められず、安全性に問題はなかった。

以上の結果から、モンテルカスト OD 錠 10 mg 「サワイ」は、シングレア<sup>®</sup>錠 10 mg と治療学的に同等であることが確認された。

**キーワード**：モンテルカスト、ジェネリック医薬品、生物学的同等性試験、血漿中濃度、日本人健康成人男性

## はじめに

アレルギーのメディエーターの 1 つであるロイコトリエン (LT) の受容体には、CysLT<sub>1</sub> 受容体と CysLT<sub>2</sub> 受容体があるが、モンテルカストは CysLT<sub>1</sub> 受容体遮断薬であり、気管支喘息やアレルギー性鼻炎に用いられる。わが国では、モンテルカストを有効成分とする製剤としてシングレア<sup>®</sup>錠 10 mg

(MSD 株式会社) 等が上市されている。

モンテルカスト OD 錠 10 mg 「サワイ」は、モンテルカストナトリウム製剤の口腔内崩壊錠であり、開発当初シングレア<sup>®</sup> OD 錠は未上市であった。そこで、先発医薬品であるシングレア<sup>®</sup>錠 10 mg と有効成分および効能・効果が同一で、用法・用量が既承認の範囲内にあるが剤形の異なるジェネリック医薬品として、沢井製薬株式会社で開発された。

表 1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
モンテルカスト OD 錠 10 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	口腔内崩壊錠	1 錠中、モンテルカストナトリウムをモンテルカストとして 10 mg 含有
シングレア <sup>®</sup> 錠 10 mg	MSD 株式会社	フィルムコーティング錠	

1) 医療法人相生会 杉岡記念病院 (現 医療法人相生会 福岡みらい病院)

2) 沢井製薬株式会社 開発部

3) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学 消化器・肝臓内科 / 慈恵第三病院 中央検査部

\* : 治験責任医師 \*\* : 医学専門家

表2 治験デザイン

試験	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
水あり試験	10	シングレア <sup>®</sup> 錠 10 mg	7日間	モンテルカスト OD 錠 10 mg 「サワイ」
	10	モンテルカスト OD 錠 10 mg 「サワイ」		シングレア <sup>®</sup> 錠 10 mg
水なし試験	10	シングレア <sup>®</sup> 錠 10 mg	7日間	モンテルカスト OD 錠 10 mg 「サワイ」
	10	モンテルカスト OD 錠 10 mg 「サワイ」		シングレア <sup>®</sup> 錠 10 mg

表3 治験スケジュール表

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身体所見	血圧・脈拍数・体温	12誘導心電図	臨床検査	食事
同 意 取 得											
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	16:00	入 院									
	19:00	—									○
投与日 (入院2日目)	7:00	—		○		○		○	○	○	
	9:00	0	○								
	9:30	0.5		○							
	10:00	1		○							
	11:00	2		○							
	12:00	3		○							
	13:00	4		○		○		○			○
	14:00	5		○							
	15:00	6		○							
	17:00	8		○							
	19:00	10									○
	21:00	12		○							
退院日 (入院3日目)	9:00	24		○		○		○	○	○	
	—	退 院									

事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

今回、モンテルカスト OD 錠 10 mg 「サワイ」とシングレア<sup>®</sup>錠 10 mg の治療学的同等性を検証するため、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>1)</sup>に従って、生物学的同等性試験を実施した。本剤は口腔内崩壊錠のため、「医薬品承認申請ガイドブック」<sup>2)</sup>に従い、「水で服用する試験」(以下、水あり試験)と「水なしで服

用する試験」(以下、水なし試験)を行った。

## I. 対象と方法

本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)に則り、治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2015年1月から同年2月に医療法人相生会 杉岡記念病院(現 医療法人相

表4 観察検査項目

診察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	血圧, 脈拍数, 体温, 12誘導心電図
血液学的検査	赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分類 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, ALP, LD, $\gamma$ -GT, ナトリウム, カリウム, クロール, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖
尿検査	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 比重, pH, ケトン体, ビリルビン, 潜血
免疫学的検査*	HBs抗原, 梅毒TP抗体, RPR法, HCV抗体, HIV抗原・抗体
尿中薬物検査*	フェンシクリジン類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 覚せい剤, 大麻, モルヒネ系麻薬, パルピツール酸類, 三環系抗うつ剤

\*: 事前検診のみで実施した

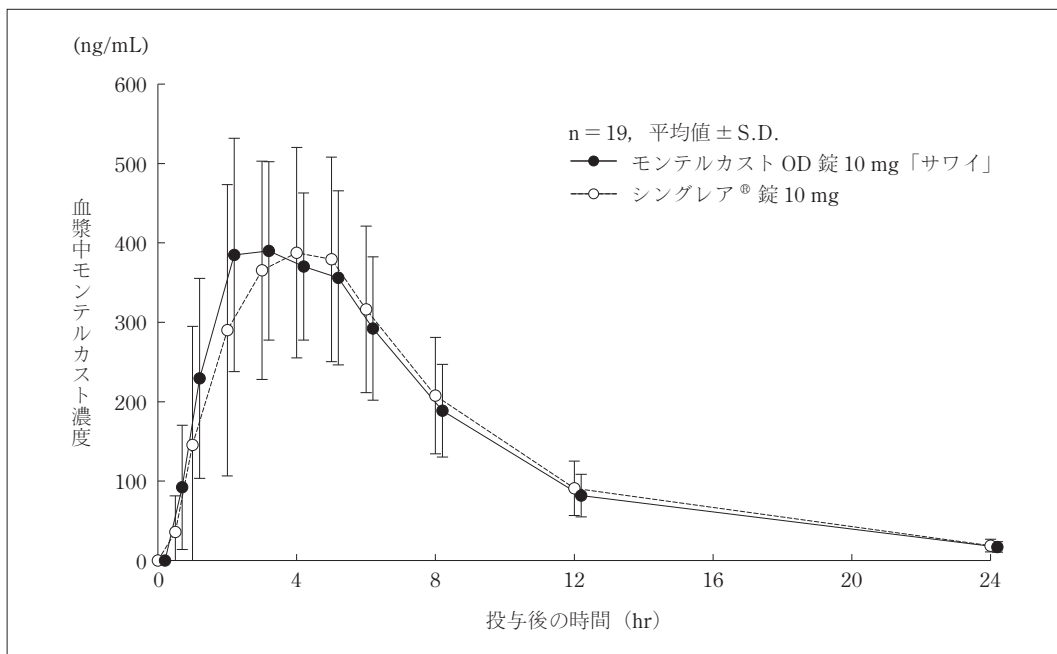


図1 水あり試験の血漿中モンテルカスト濃度

生会 福岡みらい病院) にて実施した。

### 1. 治験薬

本治験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

### 2. 被験者

本治験では、20歳以上40歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。

治験薬投与前4週間以内に事前検診を行い、薬物に対するアレルギーや、薬物の代謝・排泄に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴のない志願者の中から、治験責任医師が治験参加に適格と判断した者を被験者として選択した。なお、これらの被験者に

は、あらかじめ治験の目的、試験方法、予想される危険性等を十分に説明し、文書による同意を得た。

### 3. 治験デザインおよび投与方法

治験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とし、被験者20名を1群10名の2群に無作為に割り付けた。投与量は1錠とし、休薬期間は7日間とした(表2)。

10時間以上の絶食下、水あり試験では両製剤を水150 mLとともに、水なし試験ではモンテルカスト OD 錠 10 mg 「サワイ」を水なしで唾液とともに、シングレア®錠 10 mg を水150 mLとともに服

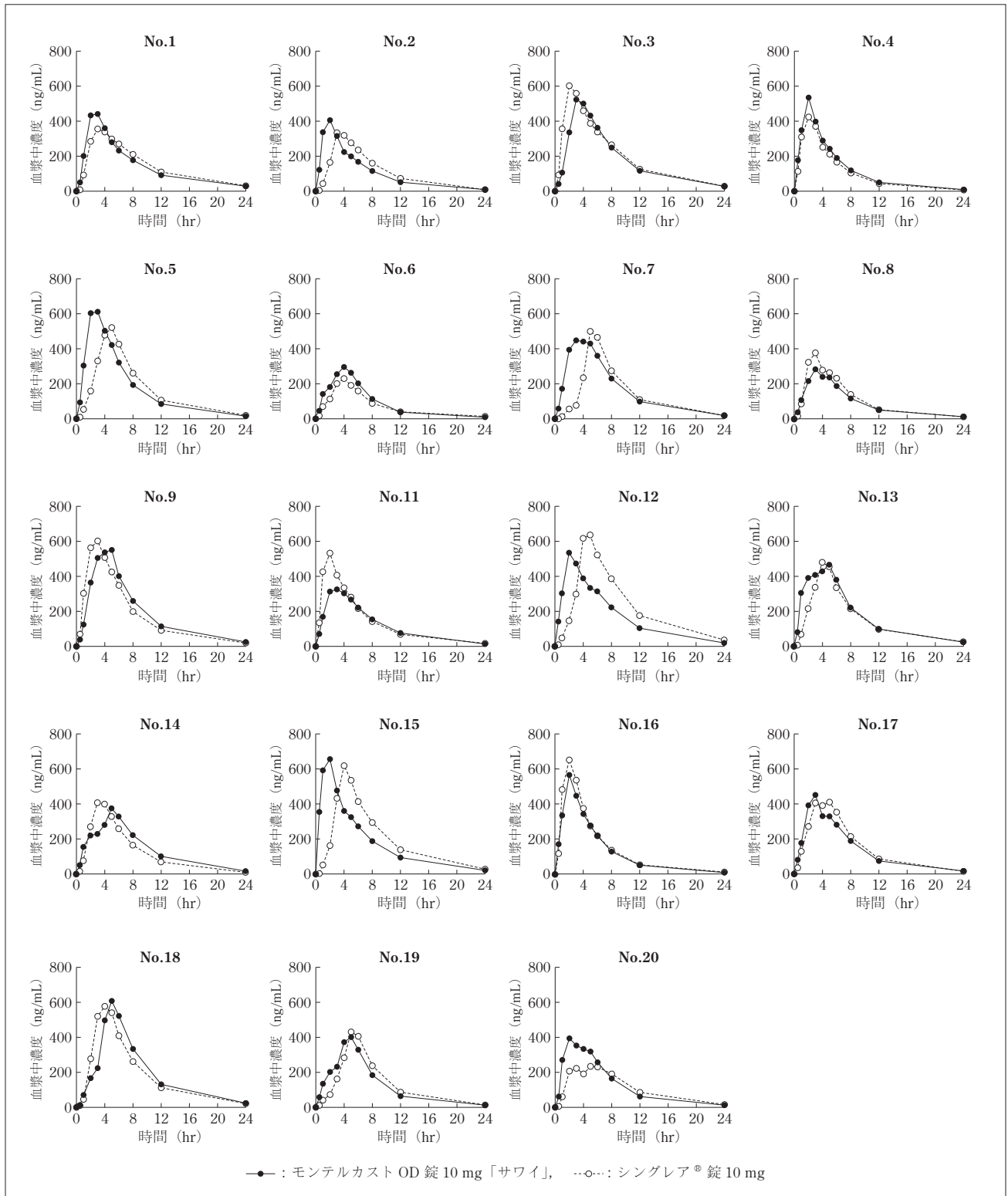


図2 水あり試験の各被験者の血漿中モンテルカスト濃度

用させた。なお、治験薬投与前1時間と投与後2時間は絶飲とし、投与後4時間は絶食とした。

#### 4. 被験者の管理

治験期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を禁止

し、飲食物・嗜好品の摂取や姿勢および行動・運動等を制限した。各期の治験薬投与前日（入院日）から投与後24時間（退院日）の諸検査終了時までには、被験者を実施医療機関に入院させて管理した。

表5 水あり試験の薬物動態パラメータ (n = 19, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
モンテルカスト OD 錠 10 mg 「サワイ」	3481.20 ± 777.47	3598.93 ± 815.35	467.46 ± 108.86	3.26 ± 1.19	0.151 ± 0.016	4.63 ± 0.52	6.52 ± 0.66	96.8 ± 1.1
シングレア®錠 10 mg	3488.00 ± 913.04	3619.33 ± 956.29	470.20 ± 129.95	3.63 ± 1.16	0.149 ± 0.019	4.73 ± 0.66	6.98 ± 0.85	96.4 ± 1.5
分散分析結果*	—	p = 0.8805	—	p = 0.3425	p = 0.6313	—	p = 0.0545	—

\* : p < 0.05 で有意差あり

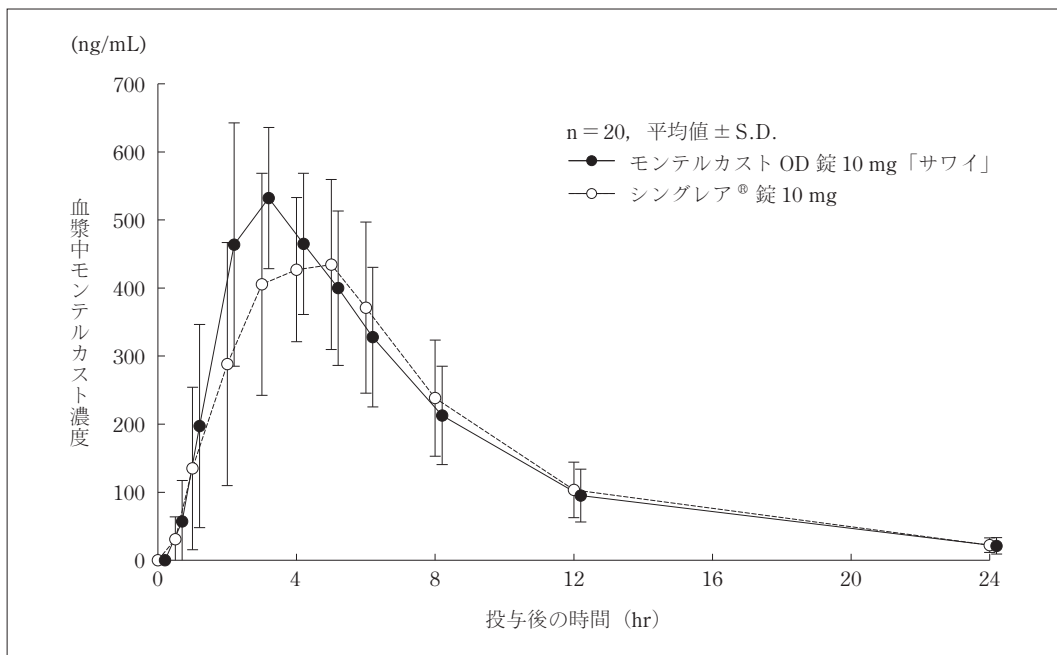


図3 水なし試験の血漿中モンテルカスト濃度

入院期間中の食事は、各期同一の献立とした。

### 5. 観察検査項目・時期

治験スケジュール表 (表3) に従い、各観察検査 (表4) を実施した。第I期と第II期の観察検査項目および時期は同一とした。なお、治験期間中に発現した自覚症状・他覚所見については、随時、治験責任医師または治験分担医師が確認することとした。

### 6. 血漿中薬物濃度の測定

治験薬投与前、投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24 時間 (合計 11 時点) の血漿中モンテルカスト濃度を LC/MS 法で測定した。

### 7. 統計解析

最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

(AUC<sub>t</sub>) と最高血漿中濃度 (Cmax) を生物学的同等性評価のパラメータとし、対数値の平均値の差の 90% 信頼区間を算出した。また、参考パラメータとして AUC<sub>∞</sub>, MRT, kel および tmax の実数値について分散分析を行い、両製剤の分散比を有意水準 5% で検定した。統計解析には BESTS [株式会社 CAC エクシケア (現・株式会社 CAC クロア)] を用いた。

### 8. 生物学的同等性の評価

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>3)</sup> に従い、両製剤の AUC<sub>t</sub> および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間がそれぞれ log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。

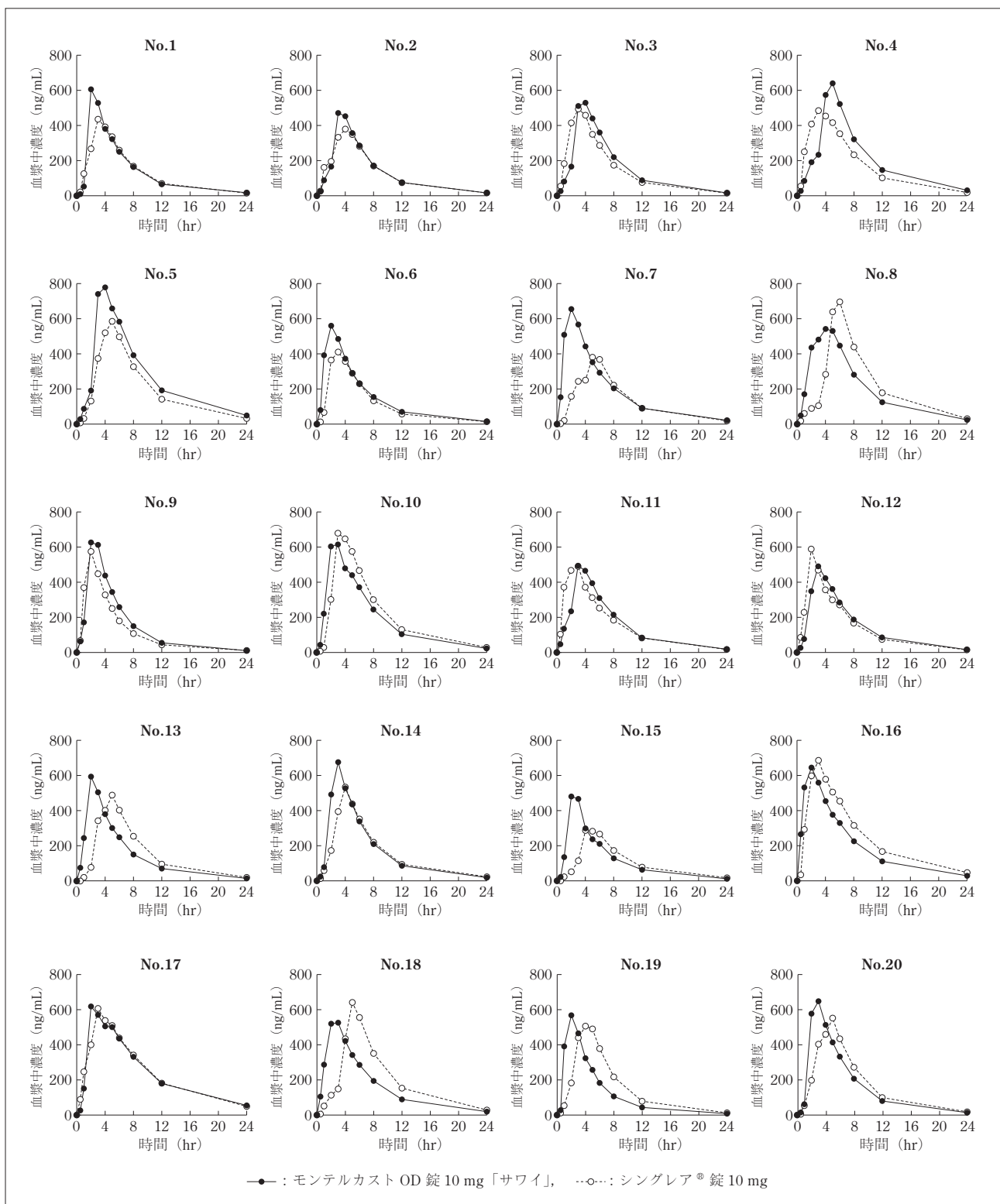


図4 水なし試験の各被験者の血漿中モンテルカスト濃度

9. 安全性の評価

治験薬投与後に自覚症状・他覚所見が認められた場合や、生理学的検査、心電図検査または臨床検査において異常が認められた場合は有害事象とし、程

度および治験薬との関連性（明らかに関連あり、おそらく関連あり、関連あるかもしれない、関連なし）を判定することとした。

表6 水なし試験の薬物動態パラメータ (n = 20, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
モンテルカスト OD 錠 10 mg 「サワイ」	4054.72 ± 907.08	4206.37 ± 1002.41	588.01 ± 78.18	2.80 ± 0.89	0.147 ± 0.013	4.75 ± 0.47	6.50 ± 0.72	96.7 ± 1.4
シングレア <sup>®</sup> 錠 10 mg	3903.38 ± 988.40	4060.83 ± 1068.88	525.08 ± 111.44	3.75 ± 1.12	0.147 ± 0.014	4.76 ± 0.47	7.08 ± 0.81	96.3 ± 1.2
分散分析結果*	—	p = 0.1905	—	p = 0.0043	p = 0.9816	—	p = 0.0111	—

\* : p &lt; 0.05 で有意差あり

表7 生物学的同等性解析結果

		AUC <sub>t</sub>	Cmax
水あり 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.96) ~ log(1.06)	log(0.92) ~ log(1.11)
	対数値の平均値の差	log(1.01)	log(1.01)
水なし 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.99) ~ log(1.10)	log(1.04) ~ log(1.24)
	対数値の平均値の差	log(1.05)	log(1.14)

\* : log(0.80) ~ log(1.25) の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定する

## II. 結 果

### 1. 水あり試験

#### 1) 対象被験者

治験を終了した19例を薬物動態の評価対象とし、自己都合により脱落した1例を含む20例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～38歳(平均28.0歳)、体重は53.4～84.5 kg(平均64.0 kg)、BMIは18.5～24.8(平均21.1)であった。

#### 2) 血漿中薬物濃度

モンテルカストの平均血漿中濃度推移を図1、各被験者の血漿中濃度推移を図2、薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表5に示した。血漿中モンテルカスト濃度は製剤間で類似した推移を示し、いずれのパラメータでも有意差は認められなかった。

#### 3) 生物学的同等性

血漿中モンテルカスト濃度より求めたAUC<sub>t</sub>およびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.96)～log(1.06) およびlog(0.92)～log(1.11)であり、いずれもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。したがって水ありの投与条件下で、モンテルカスト OD 錠 10 mg「サワイ」とシングレア<sup>®</sup>

錠 10 mg は生物学的に同等であると判定された(表7)。

#### 4) 安全性

本治験において、有害事象は認められなかった。

### 2. 水なし試験

#### 1) 対象被験者

被験者20例をモンテルカストの薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～33歳(平均23.5歳)、体重は53.6～76.4 kg(平均63.1 kg)、BMIは18.8～23.8(平均21.3)であった。

#### 2) 血漿中薬物濃度

モンテルカストの平均血漿中濃度推移を図3、各被験者の血漿中濃度推移を図4、薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表6に示した。血漿中モンテルカスト濃度は製剤間で類似した推移を示したが、tmax および MRT で製剤間に有意差が認められた。その他のパラメータでは製剤間に有意差は認められなかった。

#### 3) 生物学的同等性

血漿中モンテルカスト濃度より求めたAUC<sub>t</sub>およびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.99)～log(1.10) およびlog(1.04)～log(1.24)であり、いずれもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内



であった。したがって水なしの投与条件下で、モンテルカスト OD錠 10 mg「サワイ」とシングレア®錠 10 mg は生物学的に同等であると判定された(表7)。

#### 4) 安全性

本治験において、有害事象は認められなかった。

### 考 察

ジェネリック医薬品のモンテルカスト OD錠 10 mg「サワイ」について、先発医薬品であるシングレア®錠 10 mg との生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に2剤2期のクロスオーバー試験を行った。本剤は口腔内崩壊錠であることから水あり試験と水なし試験を行い、血漿中モンテルカスト濃度から求めたパラメータを用いて両製剤の生物学的同等性を評価した。

その結果、水あり、水なしの両投与条件下で、両製剤の AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差の90%信頼区間は  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。参考パラメータの分散分析の結果、水なし試験の t<sub>max</sub> および MRT で製剤間に有意差が認められたが、t<sub>max</sub> について両製剤の平均値を比較すると、その差は約57分であった。本剤は気管支拡張剤やステロイド剤と異なり、すでに起こっている

喘息発作を緩解する薬剤ではなく継続的に服用する製剤のため、臨床上問題となる差ではないと考えられた。また、MRT は検出力が非常に高かった ( $1-\beta=0.9999$ ) ことによりわずかな差が有意な差として検出されたものであり、両製剤の有効性および安全性に差を生じさせるものではないと考えられた。その他の参考パラメータでは、製剤間に有意差は認められなかった。したがって、モンテルカスト OD錠 10 mg「サワイ」とシングレア®錠 10 mg は生物学的に同等であると判定された。

本治験では有害事象は認められなかった。

以上の試験結果から、モンテルカスト OD錠 10 mg「サワイ」は、シングレア®錠 10 mg と治療学的に同等であることが確認された。

### 参 考 文 献

- 1) 剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン(平成13年5月31日医薬審発第783号)
- 2) 財団法人 日本薬剤師研修センター 編集: 医薬品承認申請ガイドブック2000
- 3) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン〔平成9年12月22日医薬審第487号(平成13年5月31日医薬審発786号, 平成18年11月24日薬食審査発第1124004号および平成24年2月29日薬食審査発0229第10号にて一部改正)〕