



ミノドロン酸錠 50 mg 「日医工」の 閉経後健康女性における生物学的同等性試験

沖 守¹⁾ / 三浦洋菜²⁾ / 伊藤 誠³⁾ / 中根俊治³⁾ / 森岡彩香³⁾

Bioequivalence Study of MINODRONIC ACID HYDRATE TABLETS 50 mg 「NICHIIKO」 on Postmenopausal Healthy Women

Mamoru OKI (Seishukai Clinic), Hirona MIURA (Higashi-Shinjuku Clinic) et al.

はじめに

ミノドロン酸水和物は、強力な骨吸収抑制作用により、骨密度および骨強度の低下に対する抑制効果を示すビスホスホネート系薬剤であり、骨粗鬆症の治療に用いられている。

日医工(株)が開発したミノドロン酸錠 50 mg 「日医工」〔1錠中にミノドロン酸水和物 50 mg を含有〕(以下、「試験製剤」と略す)は、先発医薬品であるボノテオ[®]錠 50 mg 〔1錠中にミノドロン酸水和物 50 mg を含有〕(以下、「標準製剤」と略す)と同一有効成分を同量含有する同一剤形で4週に1回投与の製剤である。

今回、ミノドロン酸錠 50 mg 「日医工」とボノテオ[®]錠 50 mg の生物学的同等性を検証するため「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾(以

下、「同等性試験ガイドライン」と略す)に準じて、健康な閉経後女性を対象としたバイオアベイラビリティの比較による生物学的同等性試験を計画した。

本治験は、医療法人社団成守会 成守会クリニック治験審査委員会および医療法人社団三矢会 上毛大橋クリニック 治験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(省令GCP)を遵守して、医療法人社団成守会 成守会クリニックおよび医療法人社団盟生会 東新宿クリニックにて実施した。

I. 試験方法

1. 使用薬剤

表1に使用した治験薬を示した。

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤と標準

表1 治験薬

製 剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	ミノドロン酸錠 50 mg 「日医工」	ボノテオ [®] 錠 50 mg
ロット番号	MIN50T2-3	L014G03
製 造 販 売	日医工株式会社	アステラス製薬株式会社
成分・含量	1錠中にミノドロン酸水和物 50 mg を含有	

1) 医療法人社団成守会 成守会クリニック 2) 医療法人社団盟生会 東新宿クリニック 3) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words: ミノドロン酸水和物, 閉経後健康女性, 生物学的同等性試験

製剤の溶出挙動の類似性を検証した結果、すべての試験条件において判定基準に適合した。(図1)。また、試験製剤の安定性を検証するため、「医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて」²⁾に従い、加速条件下(40°C, 相対湿度75%)における6ヵ月の安定性試験を実施したところ、いずれについても規格に適合した。

2. 被験者

本治験の目的と内容および安全性について十分説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で、本人の自由意思による当該治験参加の同意を事前に文書にて得た後、スクリーニング検査を実施し、治験責任医師によって治験参加に適格と判断された閉経後健康女性志願者を被験者とした。

治験に参加した被験者数は、91名であった。また年齢は、50～64(平均±標準偏差:56.5±3.7)歳で、体重は42.4～73.3(54.5±6.7)kgであった。

3. 治験デザインおよび投与方法

被験者を無作為に2群に割り付け、28日間以上の休薬期間において試験製剤ならびに標準製剤を投与する、2剤2期クロスオーバー法により実施した(表2)。10時間以上絶食後、試験製剤または標準製剤のいずれか1錠を、180mLの蒸留水とともに単回経口投与した。なお、投与後少なくとも30分は横にならないこととした。

4. 治験スケジュール

第I期および第II期ともに、表3に示す治験スケジュールに従って実施した。

5. 安全性の評価項目

安全性評価のため、表4に示す諸検査を実施した。

1) 治験薬投与前の健康状態

第I期治験薬投与前には、診察、臨床検査に加え、スクリーニング検査後の病気の有無、薬剤の使用等を治験責任(分担)医師による問診により確認した。また、第II期治験薬投与前には、診察、臨床検査に加え、休薬期間中の自覚症状の有無、薬剤の使用等を確認した。

2) 自覚症状および他覚所見

治験薬投与後から諸検査終了までの間、治験責任(分担)医師による診察および聴取により確認し

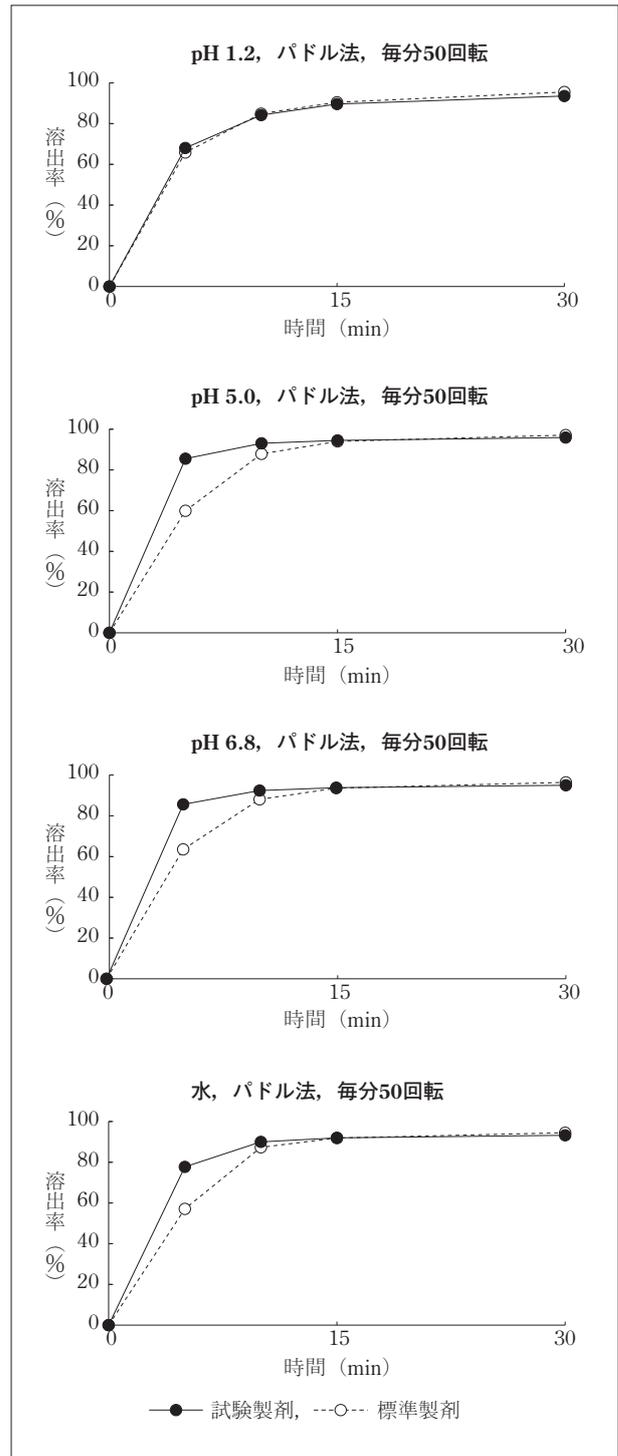


図1 溶出試験結果

た。加えて、自覚症状においては、第II期諸検査終了1週間までの間、被験者による治験責任(分担)医師への報告により確認した。

3) 生理学的検査

治験薬投与前、治験薬投与24, 48および72時間後に体温、脈拍および血圧、治験薬投与前および

表2 治験デザイン

被験者識別コード	第I期	休薬期間	第II期
2C02 ~ 2C21, 2C23 ~ 2C46	試験製剤投与	28日間以上	標準製剤投与
2D01 ~ 2D21, 2D23 ~ 2D45	標準製剤投与		試験製剤投与

表3 治験スケジュール

	経過時間 (hr)	薬剤投与	測定用採血	自覚症状 他覚所見	体温 脈拍 血圧	診察	心電図	臨床検査 (採血・採尿)	
前日	入院								
			○		○	○	○	○*	
1日目	0	○		常時 観察				○*	
	0.17		○						
	0.33		○						
	0.67		○						
	1		○						
	1.5		○						
	2		○						
	3		○						
	5		○						
	8		○						
12		○							
2日目	24		○		○	○			
3日目	48		○		○	○			
4日目	72				○	○	○	○	
退院									

* : 投与前日または投与前のいずれかで検査を行う。

表4 観察・検査項目

医師の診察	既往歴*, 現病歴*, 自覚症状, 他覚所見
生理学的検査	体温, 脈拍数, 血圧, 心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘマトクリット値, 血色素量, 血小板数, 白血球分画
生化学的検査	TP, A/G, ALB, T-Bil, D-Bil, TG, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, T-Cho, BUN, UA, Crea, CK, Ca, IP, Na, K, Cl
尿検査	尿蛋白定性, 尿糖定性, 尿ウロビリノーゲン定性, 尿ビリルビン定性, 尿pH, 尿ケトン体定性, 尿潜血定性
内分泌学的検査*	エストラジオール
その他*	HBs抗原, HCV抗体, 梅毒血清反応, HIV抗原・抗体, TP抗体

* : スクリーニング検査時のみ実施

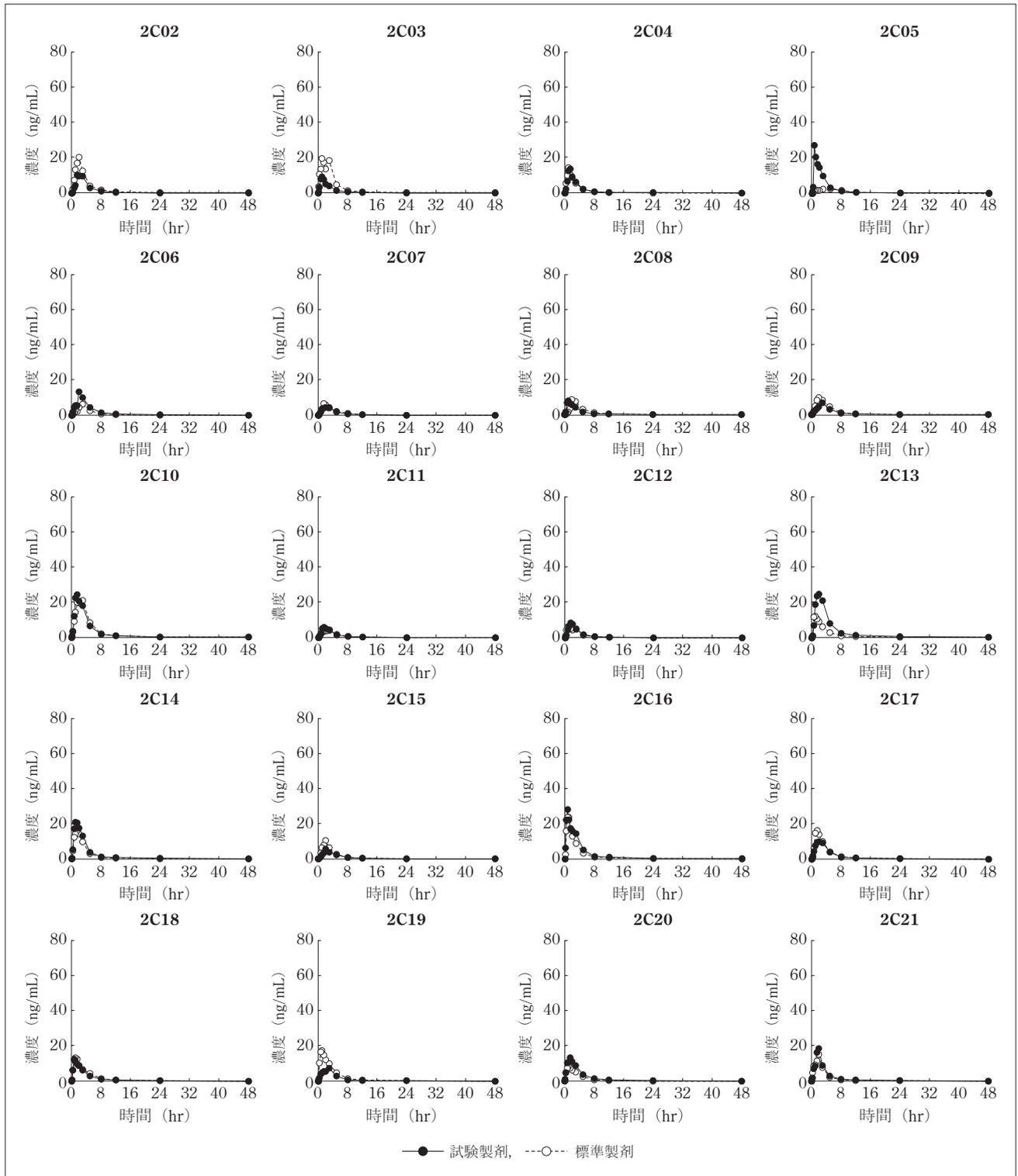


図 2-1 個々の被験者の血漿中ミノドロン酸濃度推移 (1)

治験薬投与 72 時間後に心電図検査を実施した。また、必要に応じて追加検査を実施することとした。

4) 臨床検査

治験薬投与前または治験薬投与前日および治験薬投与 72 時間後に、血液学的検査、生化学的検査お

よび尿検査を実施した。また、必要に応じて追加検査を実施することとした。

6. 血漿中濃度の測定

1) 測定対象および測定方法

ミノドロン酸を測定対象とし、分析法バリデー

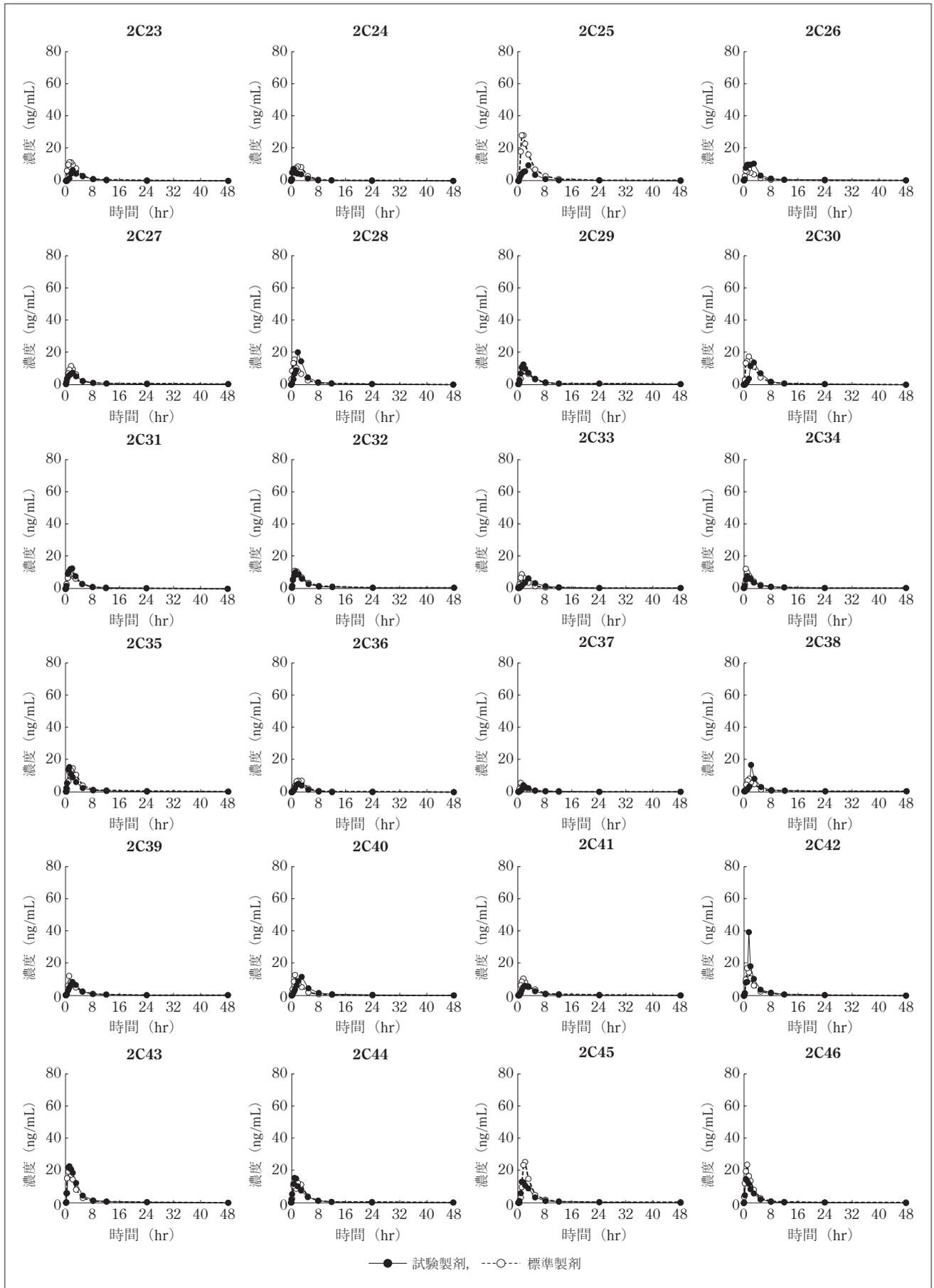


図2-2 個々の被験者の血漿中ミノドロロン酸濃度推移(2)

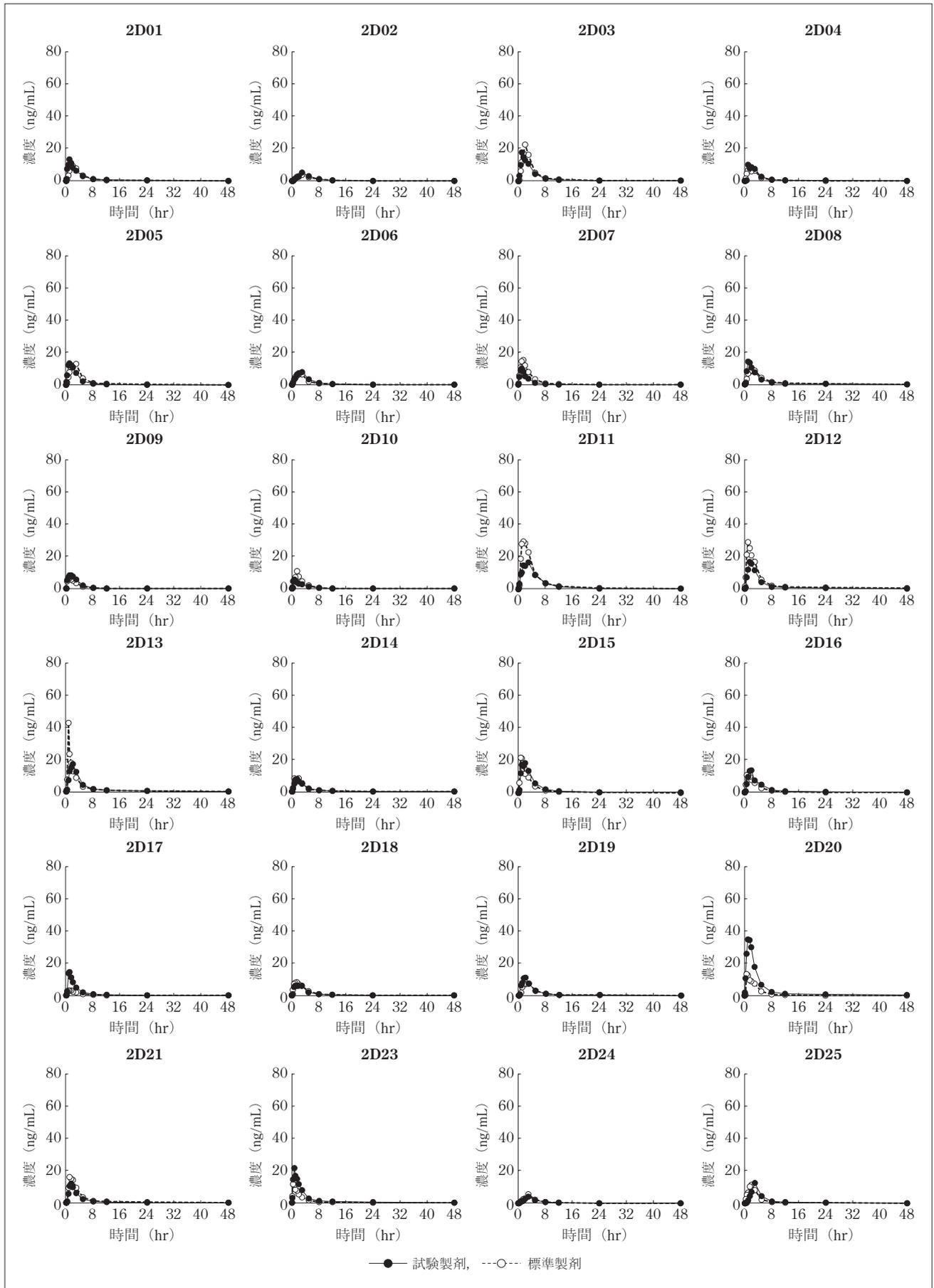


図2-3 個々の被験者の血漿中ミノドロロン酸濃度推移 (3)

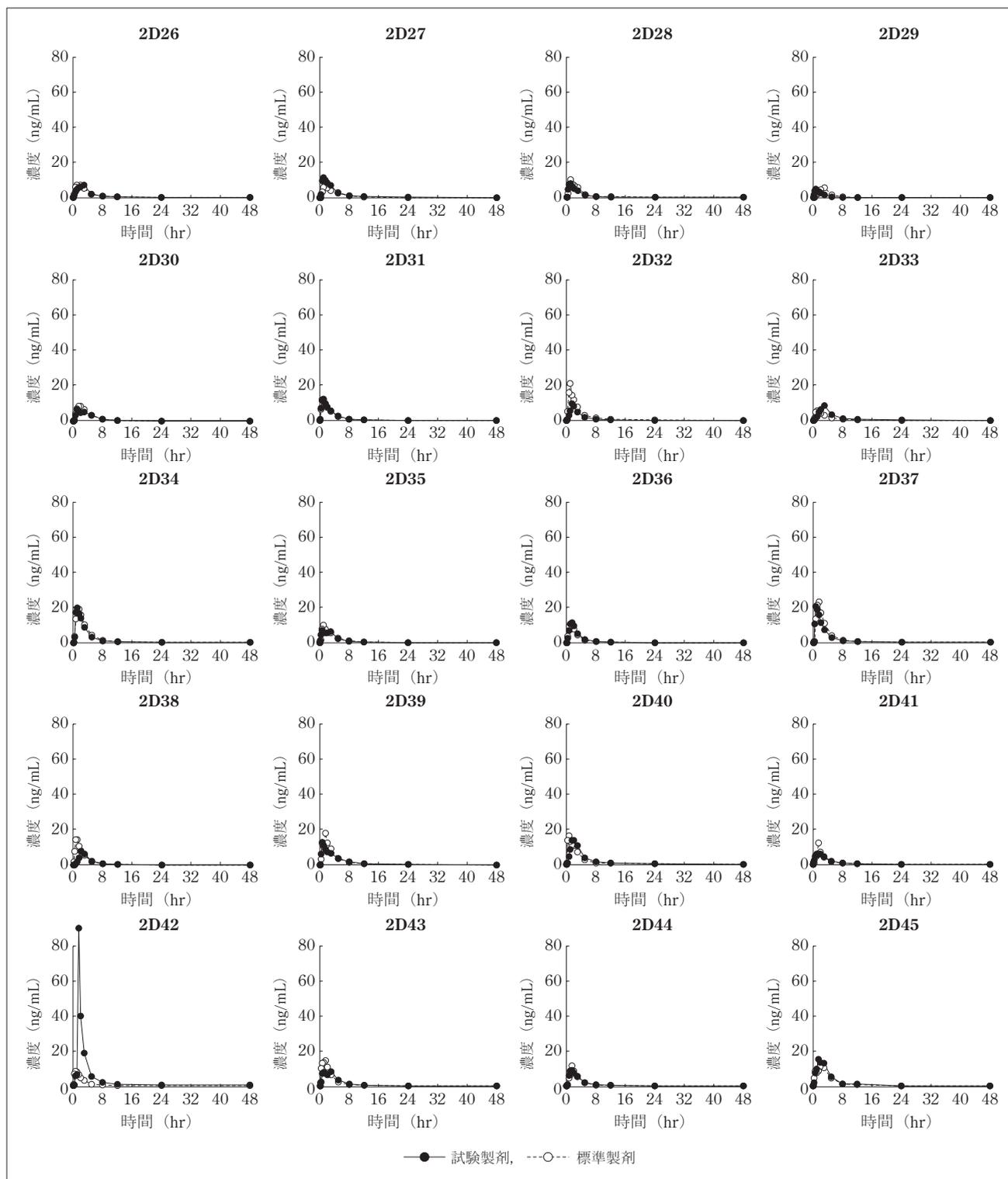


図 2-4 個々の被験者の血漿中ミノドロン酸濃度推移 (4)

ションで保証された定量法 (LC/MS/MS 法) により実施した。なお、当該定量法の定量下限未満を N.D. とした。

2) 採血時間および採血方法

治験薬投与前, 投与 0.17 (10 分), 0.33 (20 分),

0.67 (40 分), 1, 1.5, 2, 3, 5, 8, 12, 24 および 48 時間 (計 13 時点) とし, 前腕部皮静脈より EDTA・2Na 添加の採血管で採血した。採取した血液はただちに冷却遠心分離後, 血漿をサンプル管に分取し, 測定時まで凍結保存した。

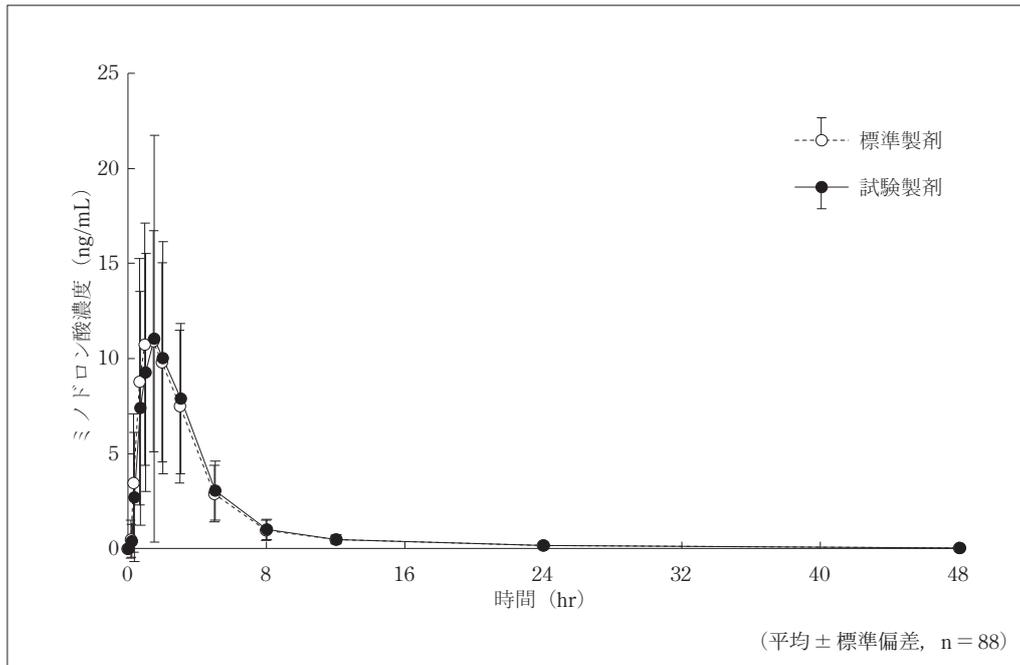


図3 平均血漿中ミノドロロン酸濃度

表5 薬物動態パラメータ

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	13.28 ± 10.62	12.94 ± 6.89
AUC_t (ng · hr/mL)	50.09 ± 27.07	50.08 ± 25.72
AUC_{∞} (ng · hr/mL)	50.55 ± 29.02	50.64 ± 27.65
t_{max} (hr)	1.65 ± 0.78	1.52 ± 0.79
$t_{1/2}$ (hr)	6.9 ± 6.0	7.3 ± 6.1
MRT (hr)	4.8 ± 1.2	4.8 ± 1.3

(平均 ± 標準偏差, n = 88)

表6 対数変換値の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間

評価項目	対数変換値の平均値の差	対数変換値の平均値の差の90%信頼区間
C_{max}	log (0.9867)	log (0.8872) ~ log (1.0973)
AUC_t	log (0.9920)	log (0.9087) ~ log (1.0830)

7. 解析方法

薬物動態パラメータとして、最高血漿中濃度 (C_{max})、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t , AUC_{∞})、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})、消失半減期 ($t_{1/2}$) および平均滞留時間 (MRT) を算出した。各パラメータにつき、基本統計量 (平均値, 標準偏差) を求めた。なお, N.D. は“濃度0”として計算した。また, 薬物動態パラメータの算出および解析には Excel (マイクロソフト(株)) および

BESTS (株) CAC クロア) を用いた。

8. 生物学的同等性の判定

同等性試験ガイドラインに従い, 試験製剤と標準製剤の C_{max} および AUC_t の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき両製剤は生物学的に同等と判定することとした。また, 分散分析における薬剤間の検定結果 (有意水準 $\alpha = 0.05$) が同等性を支持するものであるかを検討した。

表7 治験薬との関連が否定できなかった有害事象

試験製剤			標準製剤		
事象	件数	例数	事象	件数	例数
食欲減退	1	1	頭痛	15	14
頭部不快感	1	1	感覚鈍麻	2	2
頭痛	9	8	湿性咳嗽	1	1
感覚鈍麻	1	1	腹部不快感	4	4
咳嗽	1	1	腹痛	1	1
鼻漏	1	1	下痢	6	6
口腔咽頭痛	1	1	悪心	3	2
腹部不快感	2	2	嘔吐	2	1
腹痛	1	1	関節痛	5	5
下痢	3	3	背部痛	3	3
消化器痛	1	1	筋肉痛	4	4
悪心	3	3	四肢痛	6	6
嘔吐	1	1	熱感	2	2
関節痛	3	3	倦怠感	4	4
背部痛	5	5	末梢性浮腫	1	1
筋肉痛	4	4	発熱	1	1
四肢痛	3	3			
悪寒	3	3			
倦怠感	6	6			
発熱	1	1			

II. 結果および考察

1. 血漿中ミノドロン酸濃度推移

治験に組み入れた91例のうち中止例を除く88例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿ミノドロン酸濃度推移を図2に、平均血漿中ミノドロン酸濃度推移を図3に、薬物動態パラメータを表5に示した。

試験製剤の血漿中ミノドロン酸濃度は、投与1.65±0.78時間後にC_{max}13.28±10.62 ng/mLに達した。標準製剤においては、投与1.52±0.79時間後にC_{max}12.94±6.89 ng/mLに達した。また、AUC_tは試験製剤が50.09±27.07 ng・hr/mL、標準製剤が50.08±25.72 ng・hr/mLとなり、AUC_t/AUC_∞はそれぞれ100.4±3.2%および100.2±3.3%を示した。

2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表6に示した。

試験製剤と標準製剤のC_{max}およびAUC_tの対数変換値の平均値の差の90%信頼区間はいずれもlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、生物学的同等性の基準を満たしていた。また、分散分析の結果、

いずれも薬剤間に有意水準 $\alpha=0.05$ で有意差は認められず、生物学的同等性を支持するものであった。

3. 安全性の評価

治験薬投与された91例のうち、62例に113件の有害事象が認められた。このうち治験薬との関連が否定できなかった有害事象は61例111件であった。その内訳を表7に示した。いずれの事象も程度は軽度で、無処置にて回復していることから、安全性に特に問題はなかった。

結 論

ミノドロン酸錠50 mg「日医工」とボノテオ[®]錠50 mgとの生物学的同等性を検証した。その結果、C_{max}およびAUC_tの対数変換値の平均値の差の90%信頼区間はいずれも同等性試験ガイドラインの判定基準を満たしていた。

したがって、日医工(株)製ミノドロン酸錠50 mg「日医工」と、アステラス製薬(株)製ボノテオ[®]錠50 mgは生物学的に同等であると判定された。また、治験薬に起因すると思われる重篤な副作用は認められず、安全性に問題はなかった。

文 献

- 1) 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 (医薬審第 0229 号第 10 号 平成 24 年 2 月 29 日)
 - 2) 医薬品の製造 (輸入) 承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて (薬審第 43 号 平成 3 年 2 月 15 日)
-