



ミノドロン酸錠 1 mg 「サワイ」 および ミノドロン酸錠 50 mg 「サワイ」 の 健康成人における生物学的同等性試験

高野和彦^{1)*} / 信岡史将^{2)*}

● 要旨

ジェネリック医薬品のミノドロン酸錠 1 mg 「サワイ」 およびミノドロン酸錠 50 mg 「サワイ」と、先発医薬品であるボノテオ[®]錠 1 mg およびボノテオ[®]錠 50 mg との生物学的同等性を検証するため、日本人健康閉経後女性を対象に 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。

最終採血時点までの血漿中ミノドロン酸濃度より、両製剤の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) と最高血漿中濃度 (Cmax) を算出し、バイオアベイラビリティを比較した。その結果、いずれの試験においても両製剤の AUC_{0-t} と Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾ の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。なお、本治験において認められた有害事象は、いずれも回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

したがって、ミノドロン酸錠 1 mg 「サワイ」 およびミノドロン酸錠 50 mg 「サワイ」 は、ボノテオ[®]錠 1 mg およびボノテオ[®]錠 50 mg と治療学的に同等であると考えられた。

キーワード : ミノドロン, ジェネリック医薬品, 生物学的同等性試験, 血漿中濃度, 日本人健康閉経後女性

はじめに

ミノドロン酸水和物はビスホスホネート系薬である。骨吸収抑制薬であるビスホスホネートは、ヒドロキシアパタイトに強い親和性をもち、骨表面に取り込まれ破骨細胞機能を抑制する。わが国では、ミノドロン酸水和物を有効成分とする製剤としてボノテオ[®]錠 (アステラス製薬株式会社) 等が上市されている。

ミノドロン酸錠 1 mg 「サワイ」 およびミノドロン酸錠 50 mg 「サワイ」 は、先発医薬品であるボノテオ[®]錠 1 mg およびボノテオ[®]錠 50 mg と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬

品として沢井製薬株式会社で開発された。

今回、ミノドロン酸錠 1 mg 「サワイ」 およびミノドロン酸錠 50 mg 「サワイ」 とボノテオ[®]錠 1 mg およびボノテオ[®]錠 50 mg との治療学的同等性を検証するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性試験を実施した。

I. 対象と方法

本治験の実施に際しては「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た。ミノドロン酸錠 1 mg 「サワイ」 とボノテオ[®]錠 1 mg の生物学的同等性試験 (以下、1 mg 錠投与試験と記載する) は、2016 年 8 月に医療法人北武会 美しが丘病院にて実施した。ミノドロン酸錠 50 mg 「サワイ」 とボノテオ[®]錠 50 mg の生物学的同等性試験 (以下、50

1) 医療法人北武会 美しが丘病院

2) 医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニック

* : 治験責任医師

表1 治験薬

	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
1 mg 錠	ミノドロン酸錠 1 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルム コーティング錠	1 錠中、ミノドロン酸水和物 1 mg を含有
	ボノテオ [®] 錠 1 mg	アステラス製薬株式会社		
50 mg 錠	ミノドロン酸錠 50 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルム コーティング錠	1 錠中、ミノドロン酸水和物 50 mg を含有
	ボノテオ [®] 錠 50 mg	アステラス製薬株式会社		

表2 治験デザイン

	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
1 mg 錠投与試験	20	ミノドロン酸錠 1 mg 「サワイ」	7 日間以上	ボノテオ [®] 錠 1 mg
	20	ボノテオ [®] 錠 1 mg		ミノドロン酸錠 1 mg 「サワイ」
50 mg 錠投与試験	15	ミノドロン酸錠 50 mg 「サワイ」	30 日間以上	ボノテオ [®] 錠 50 mg
	15	ボノテオ [®] 錠 50 mg		ミノドロン酸錠 50 mg 「サワイ」

mg 錠投与試験と記載する)は、2016年8月から同年10月の間に医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニックにて実施した。

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65歳未満の日本人健康閉経後女性を対象とした。

第I期開始前にスクリーニング検査を行い、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、被験者を2群に無作為に割り付けた。休薬期間は1 mg 錠投与試験では7日間以上、50 mg 錠投与試験では30日間以上とした(表2)。

治験薬投与前の諸検査で健康状態に問題がないと判断された被験者に対し、治験薬1錠を水180 mL (Ca, Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターは避けた)とともに服用させた。なお、治験薬投与前10時間以上から投与後4時間は絶食とし、治験薬投与前1時間から投与後4時間は絶飲とした。

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。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。観察検査項目および検査時期は、各期同一とした。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

1 mg 錠投与試験では、治験薬投与前、0.33, 0.67, 1, 1.33, 1.67, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12時間(合計14時点)の血漿中ミノドロン酸濃度をLC-MS/MS法で測定した。

50 mg 錠投与試験では、治験薬投与前、0.33, 0.67, 1, 1.33, 1.67, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 24, 48時間(合計14時点)の血漿中ミノドロン酸濃度をLC-MS/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_t)と最高血漿中濃度(C_{max})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_∞, MRT, kel, t_{max}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

表3 治験スケジュール表

<1 mg 錠投与試験>

日 程	時 刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	食 事	自覚症状・他覚所見	体温・血圧・脈拍数	身長・体重	心電図	医師の診察	臨床検査(採血・採尿)	
同 意 取 得												
スクリーニング検査	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	
投与2日前 (入院1日目)	~ 19:00	入 院										
	19:00	—			○							
投与前日 (入院2日目)	9:00	—			○						○	
	13:00	—			○							
	19:00	—			○							
投与日 (入院3日目)	~ 9:00	—		○	絶 飲 食	常 時 観 察	○		○	○		
	9:00	0	○									
	9:20	0.33		○								
	9:40	0.67		○								
	10:00	1		○								
	10:20	1.33		○								
	10:40	1.67		○								
	11:00	2		○					○		○	
	12:00	3		○								
	13:00	4		○			○					
	14:00	5		○								
	15:00	6		○								
	16:00	7		○								
	17:00	8		○								
19:00	—				○							
退院日 (入院4日目)	21:00	12		○								
	9:00	24			○		○		○	○	○	
	10:00頃	退 院										

スクリーニング検査後のスケジュールは、各期共通とした。

た。統計解析には Phoenix WinNonlin 6.4 (Pharsight 社製) 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」に従い、両製剤の AUC_{0-t} および C_{max} 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。

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、心電図および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

表3 治験スケジュール表 (つづき)

<50 mg 錠投与試験>

日 程	時 刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	食 事	自覚症状・他覚所見	体温・血圧・脈拍数	身長・体重	心電図	医師の診察	臨床検査 (採血・採尿)	
同 意 取 得												
スクリーニング検査	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	
投与2日前 (入院1日目)	~ 19:00	入 院										
	19:00	—			○							
投与前日 (入院2日目)	9:00	—			○							
	13:00	—			○							
	19:00	—			○						○	
投与日 (入院3日目)	~ 9:00	—		○	絶 飲 食	常 時 観 察	○		○	○		
	9:00	0	○									
	9:20	0.33		○								
	9:40	0.67		○								
	10:00	1		○								
	10:20	1.33		○								
	10:40	1.67		○								
	11:00	2		○								
	12:00	3		○								
	13:00	4		○	○							
	15:00	6		○								
	18:00	9		○								
	19:00	—			○							
21:00	12		○									
投与1日後 (入院4日目)	9:00	24		○	○							
	13:00	—			○							
	19:00	—			○							
退院日 (入院5日目)	9:00	48		○			○		○	○		
	—	退 院										

スクリーニング検査後のスケジュールは、各期共通とした。

よび治験薬との関連性 (関連あり, 関連なし) を判定することとした。

II. 結 果

1. ミノドロン酸錠 1 mg 「サワイ」

1) 対象被験者

被験者 39 例を薬物動態の評価対象とし, 同意撤

表4 観察検査項目

診 察	医師の診察
身体所見 *1	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	白血球数, 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球像 (好塩基球, 好酸球, 好中球, リンパ球, 単球)
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 (GOT), ALT (GPT), ALP, LD (LDH), γ -GT (γ -GTP), CK (CPK), 総コレステロール, 中性脂肪, 尿酸, 尿素窒素, クレアチニン, Na, K, Cl, Ca, IP
尿 検 査	蛋白定性, 糖定性, ウロビリノーゲン, ビリルビン, 比重, 反応 (pH), ケトン体, 潜血反応
免疫学的検査 *1	梅毒血清反応 (TPHA, RPR), HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体
内分泌検査 *1	卵胞刺激ホルモン (FSH), エストラジオール (E ₂)

*1: スクリーニング検査で実施した

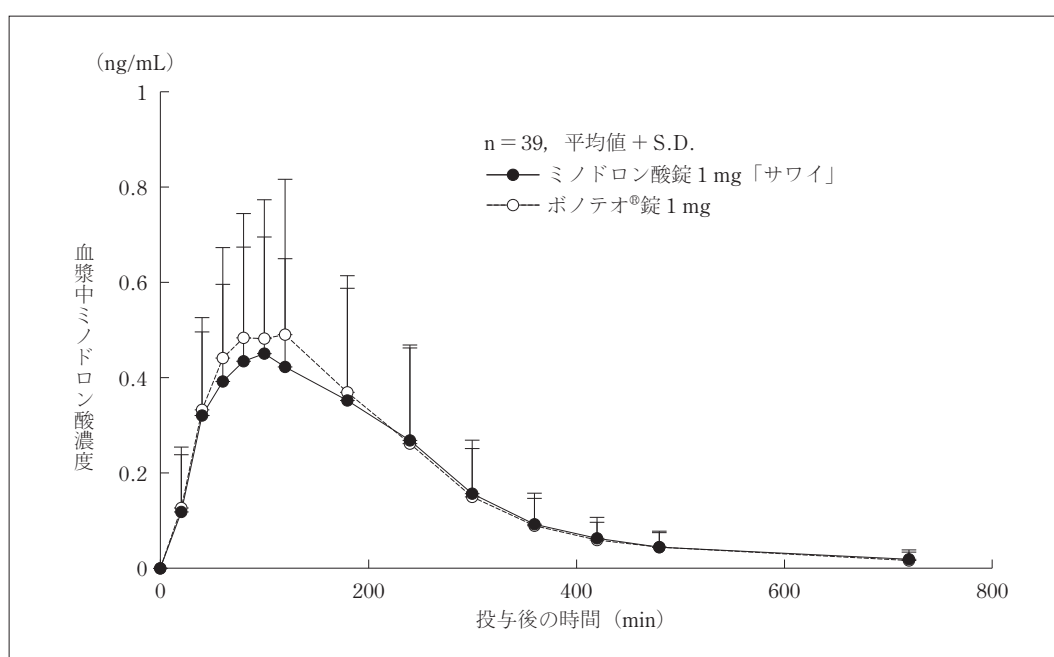


図1 1 mg 錠を服用したときの血漿中ミノドロン酸濃度

回により脱落した1例を含む40例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は49～64歳(平均57歳), 体重は42.6～70.7 kg(平均53.7 kg), BMIは18.5～28.1(平均22.2)であった。

2) 血漿中薬物濃度

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5-1に示した。血漿中ミノドロン酸濃度は製剤間で類似した推移を示し, AUC_{∞} , MRT, k_{el} , および t_{max} において製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ミノドロン酸濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, $\log(0.8385) \sim \log(1.1292)$ および $\log(0.8160) \sim \log(1.1226)$ であり, いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。したがって, ミノドロン酸錠1 mg「サワイ」とボノテオ®錠1 mgは生物学的に同等であると判定された(表6)。

4) 安全性

本治験において, 有害事象は認められなかった。

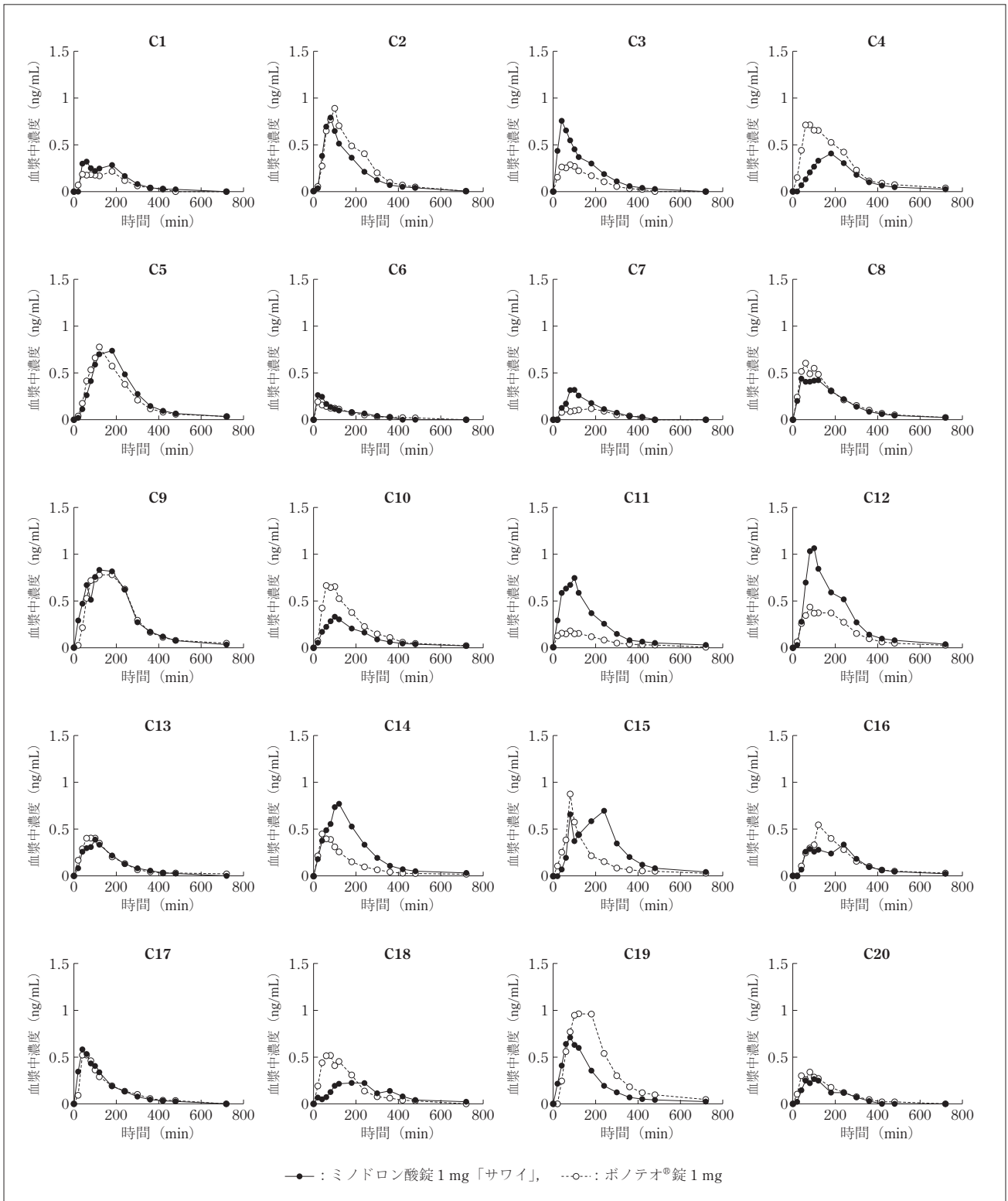


図2 1 mg 錠を服用したときの各被験者の血漿中ミノドロン酸濃度 (1)

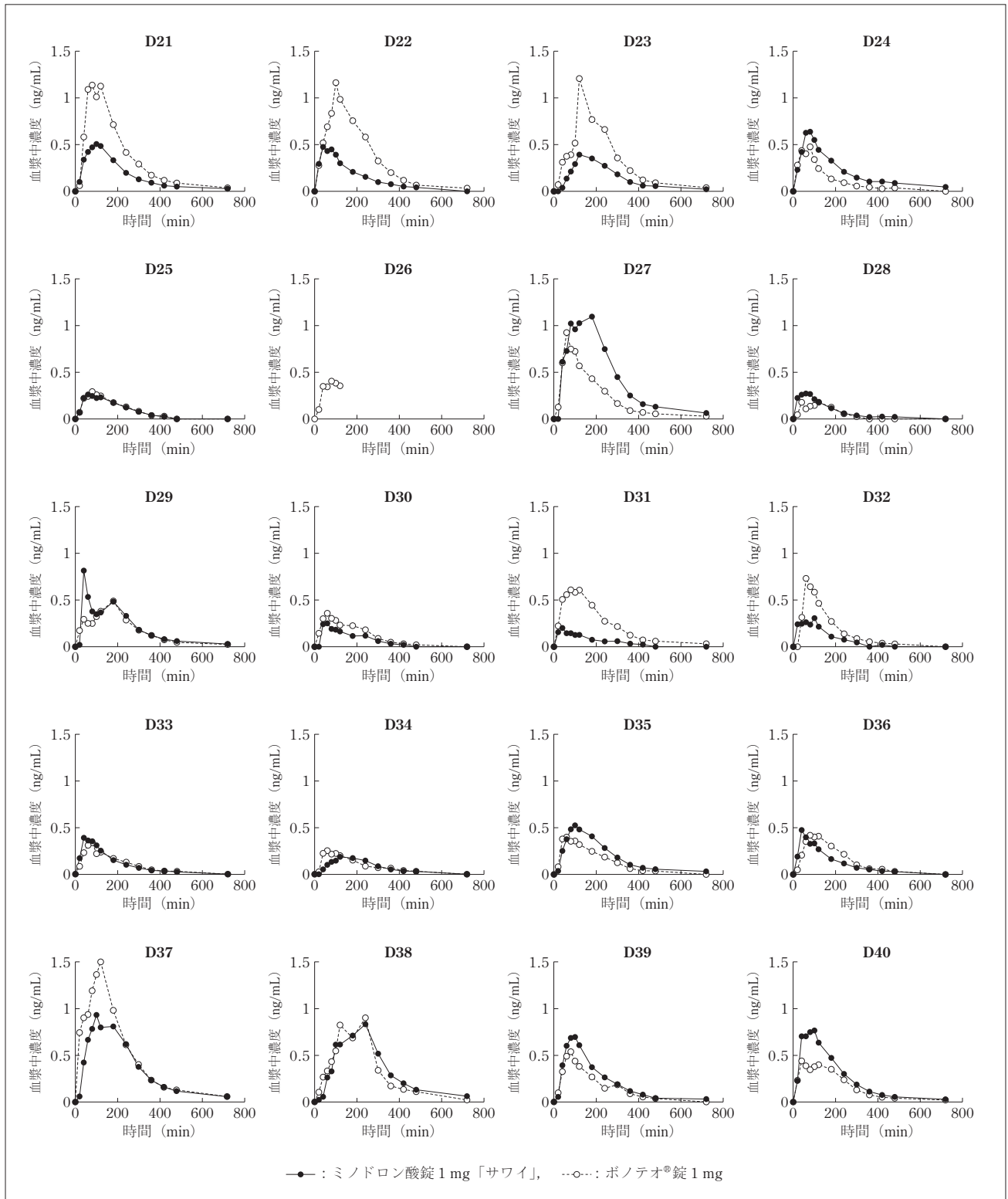


図2 1 mg 錠を服用したときの各被験者の血漿中ミノドロン酸濃度 (2)

表 5-1 1 mg 錠を服用したときの薬物動態パラメータ (n = 39, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (ng・min/mL)	AUC _∞ (ng・min/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (min)	kel (min ⁻¹)	T _{1/2} (min)	MRT (min)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ミノドロン酸錠 1 mg 「サワイ」	116.1155 ± 63.6893	122.5560 ± 68.3966	0.5378 ± 0.2530	101 ± 58	0.0051 ± 0.0024	168 ± 71	186.624 ± 39.288	95.30 ± 3.23
ボノテオ [®] 錠 1 mg	121.3177 ± 70.8014	127.5300 ± 74.2623	0.5849 ± 0.3245	93 ± 46	0.0050 ± 0.0025	181 ± 105	179.982 ± 26.170	95.19 ± 4.25
分散分析結果 *2	—	p = 0.7478	—	p = 0.4757	p = 0.6672	—	p = 0.3989	—

*2: p < 0.05 で有意差あり

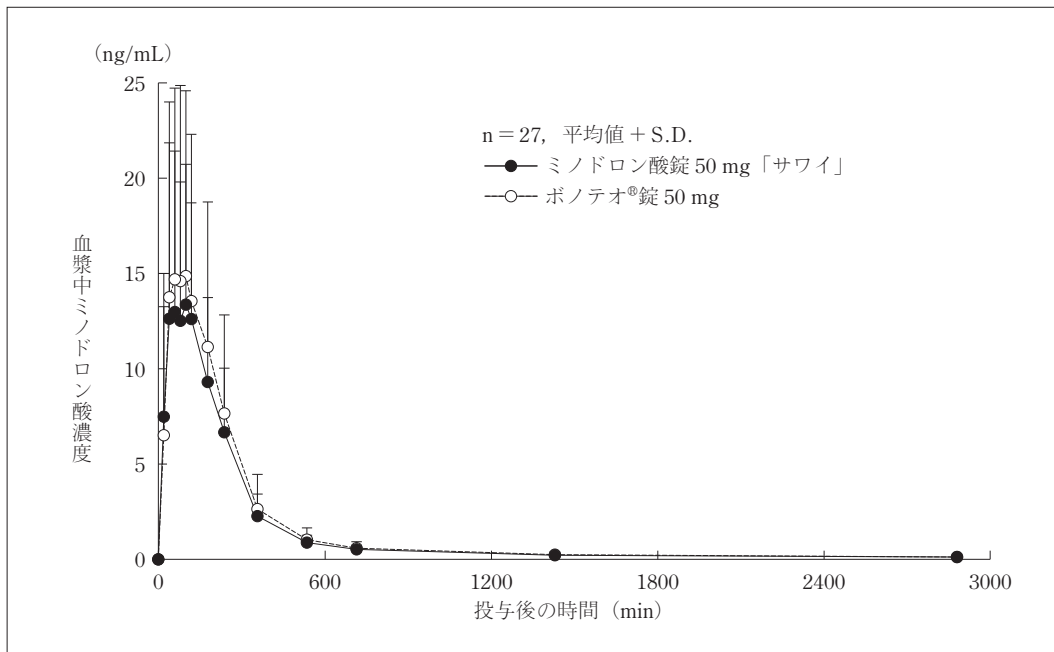


図 3 50 mg 錠を服用したときの血漿中ミノドロン酸濃度

2. ミノドロン酸錠 50 mg 「サワイ」

1) 対象被験者

被験者 27 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 例および有害事象により中止した 2 例を含む 30 例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は 50 ~ 63 歳 (平均 56.6 歳)、体重は 41.7 ~ 73.8 kg (平均 55.4 kg)、BMI は 18.8 ~ 29.4 (平均 22.1) であった。

2) 血漿中薬物濃度

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 5-2 に示した。血漿中ミノドロン酸濃度は製剤間で類似した推移を示し、AUC_∞、MRT、kel、および tmax において製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ミノドロン酸濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、log(0.8038) ~ log(1.1088) および log(0.8312) ~ log(1.1713) 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、ミノドロン酸錠 50 mg 「サワイ」とボノテオ[®]錠 50 mg は生物学的に同等であると判定された (表 6)。

4) 安全性

本治験において、被験者 3 例に 4 件の有害事象が認められたが、いずれも回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった (表 7)。

III. 考 察

ジェネリック医薬品のミノドロン酸錠 1 mg 「サ

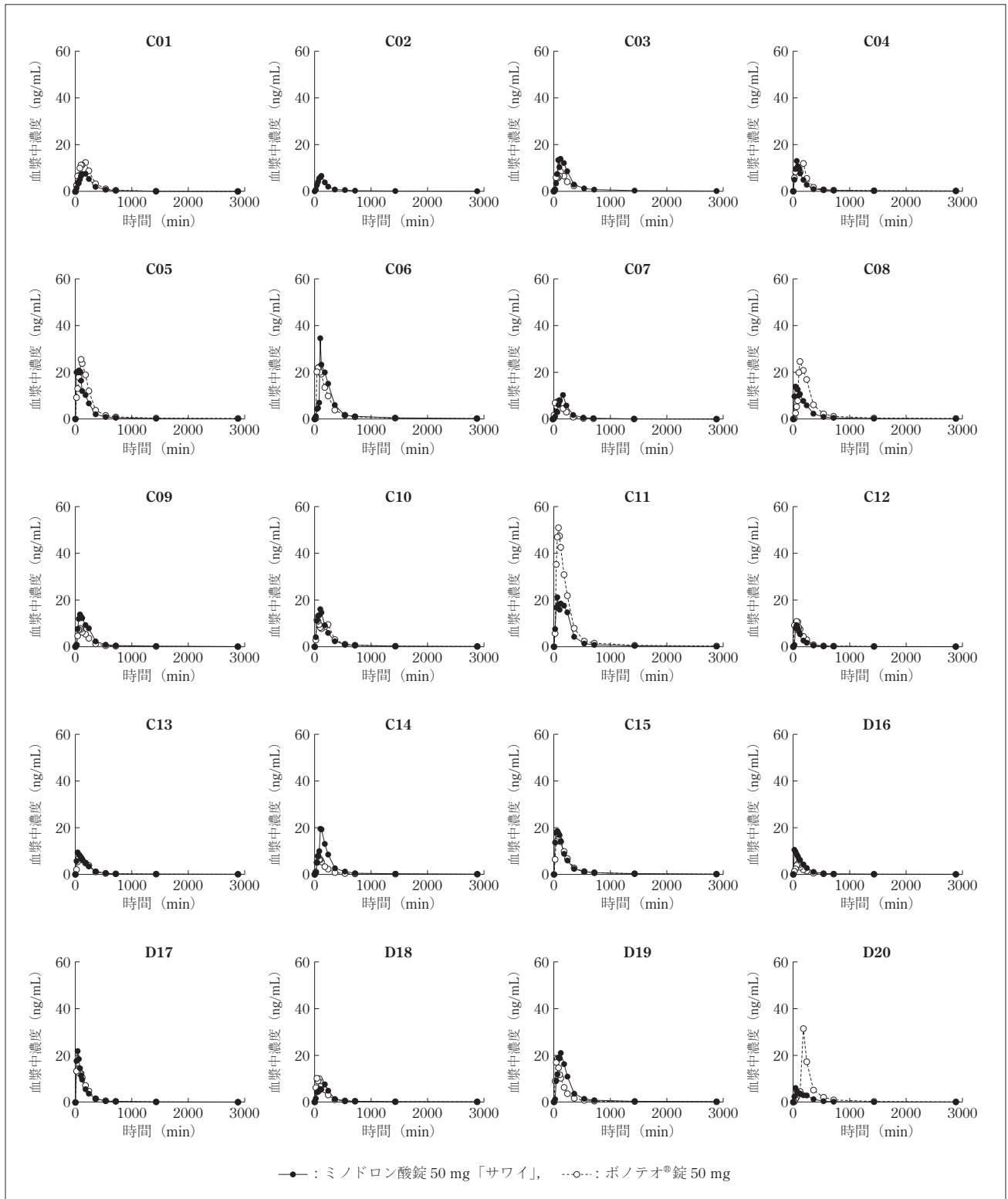


図4 50 mg 錠を服用したときの各被験者の血漿中ミノドロン酸濃度 (1)

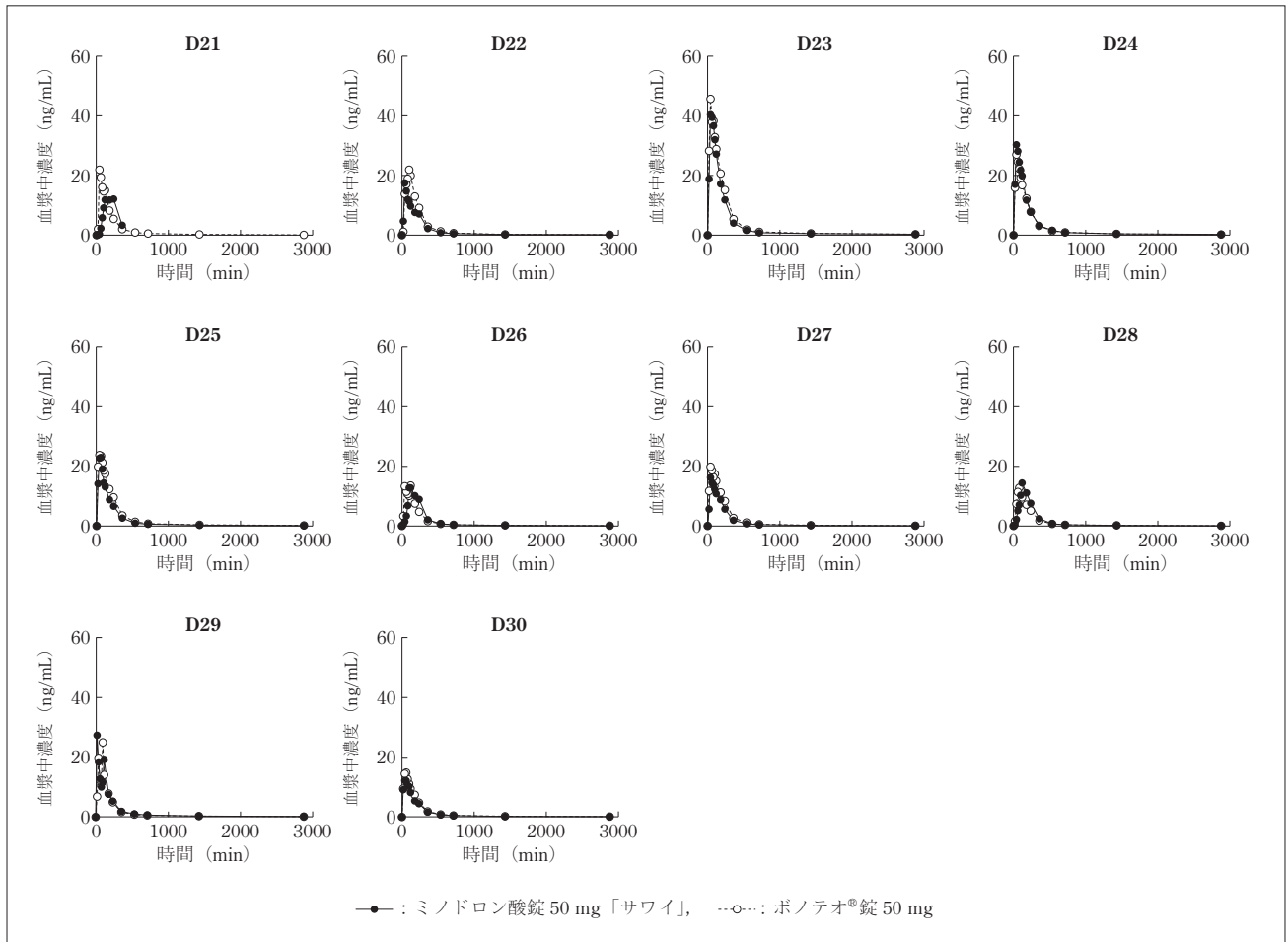


図4 50 mg 錠を服用したときの各被験者の血漿中ミノドロン酸濃度 (2)

表5-2 50 mg 錠を服用したときの薬物動態パラメータ (n = 27, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (ng・min/mL)	AUC _∞ (ng・min/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (min)	kel (min ⁻¹)	T _{1/2} (min)	MRT (min)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ミノドロン酸錠 50 mg 「サワイ」	3906.7644 ± 1706.3494	4054.2570 ± 1789.7839	17.3734 ± 8.4036	75 ± 47	0.0008 ± 0.0004	931 ± 269	349.080 ± 22.310	96.46 ± 1.65
ポノテオ®錠 50 mg	4405.2496 ± 2561.1407	4557.7534 ± 2636.0035	18.5778 ± 11.1340	85 ± 43	0.0008 ± 0.0002	954 ± 206	347.491 ± 28.134	96.40 ± 1.50
分散分析結果 *2	—	p = 0.5393	—	p = 0.3833	p = 0.4620	—	p = 0.7429	—

*2 : p < 0.05 で有意差あり

表6 生物学的同等性解析結果

		薬剤間差	90%信頼区間
1 mg 錠投与試験	AUC _t	log(0.9730)	log(0.8385) ~ log(1.1292)
	Cmax	log(0.9571)	log(0.8160) ~ log(1.1226)
50 mg 錠投与試験	AUC _t	log(0.9441)	log(0.8038) ~ log(1.1088)
	Cmax	log(0.9867)	log(0.8312) ~ log(1.1713)

表7 有害事象一覧

試験	被験者	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
50 mg 錠投与試験	C03	嘔吐	軽度	ボノテオ [®] 錠 50 mg	回復	関連あり
		嘔気	軽度	ボノテオ [®] 錠 50 mg	回復	関連あり
	C14	リンパ球減少	軽度	ミノドロン酸錠 50 mg 「サワイ」	回復	関連あり
	D21	嘔吐	軽度	ミノドロン酸錠 50 mg 「サワイ」	回復	関連あり

ワイ」およびミノドロン酸錠 50 mg 「サワイ」について、先発医薬品であるボノテオ[®]錠 1 mg およびボノテオ[®]錠 50 mg との生物学的同等性を検証するため、日本人健康閉経後女性を対象に 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。

その結果、いずれの試験においても、両製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また、参考パラメータの分散分析において製剤間に有意差は認められなかった。

以上のことから、ミノドロン酸錠 1 mg 「サワイ」およびミノドロン酸錠 50 mg 「サワイ」とボノテオ[®]錠 1 mg およびボノテオ[®]錠 50 mg は生物学的に同等であると判定された。

なお、本治験において認められた有害事象は、いずれも回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より、ミノドロン酸錠 1 mg 「サワイ」およびミノドロン酸錠 50 mg 「サワイ」とボノテオ[®]錠 1 mg およびボノテオ[®]錠 50 mg の生物学的同等性が確認されたことから、両製剤の治療学的同等性は保証されるものと考ええる。

参 考 文 献

- 1) 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）〕