

ロラタジンドライシロップ1%「日医工」の 健康成人における生物学的同等性試験

信 岡 史 将¹⁾
伊 藤 誠²⁾
中 根 俊 治²⁾
降 矢 裕 史²⁾

Bioequivalence study of
LORATADINE Dry Syrup 1% 「NICHIIKO」
on healthy adults

Fumimasa NOBUOKA, et al. : *Ageo medical Clinic*

はじめに

ロラタジンは肥満細胞に作用し、ケミカルメディエーターの遊離抑制作用およびH₁受容体においてヒスタミンとの拮抗作用を有する第二世代H₁受容体拮抗剤であり、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒感）に伴うそう痒の治療に用いられている。

日医工(株)が開発したロラタジンドライシロップ1

%「日医工」(1g中ロラタジン10mg含有)(以下、「試験製剤」と略す)は、先発医薬品であるクラリチン[®]ドライシロップ1%(1g中ロラタジン10mg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型の製剤である。

今回、ロラタジンドライシロップ1%「日医工」とクラリチン[®]ドライシロップ1%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)~3)}(以下、「同等性試験ガイドラ

表1 治験薬

製 剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	ロラタジンドライシロップ1%「日医工」	クラリチン [®] ドライシロップ1%
ロット番号	LOR1DS-2	0184
製 造	日医工株式会社	MSD 株式会社
成分・含量	1g中ロラタジン10mg含有	

1) 医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニック 2) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : ロラタジン, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

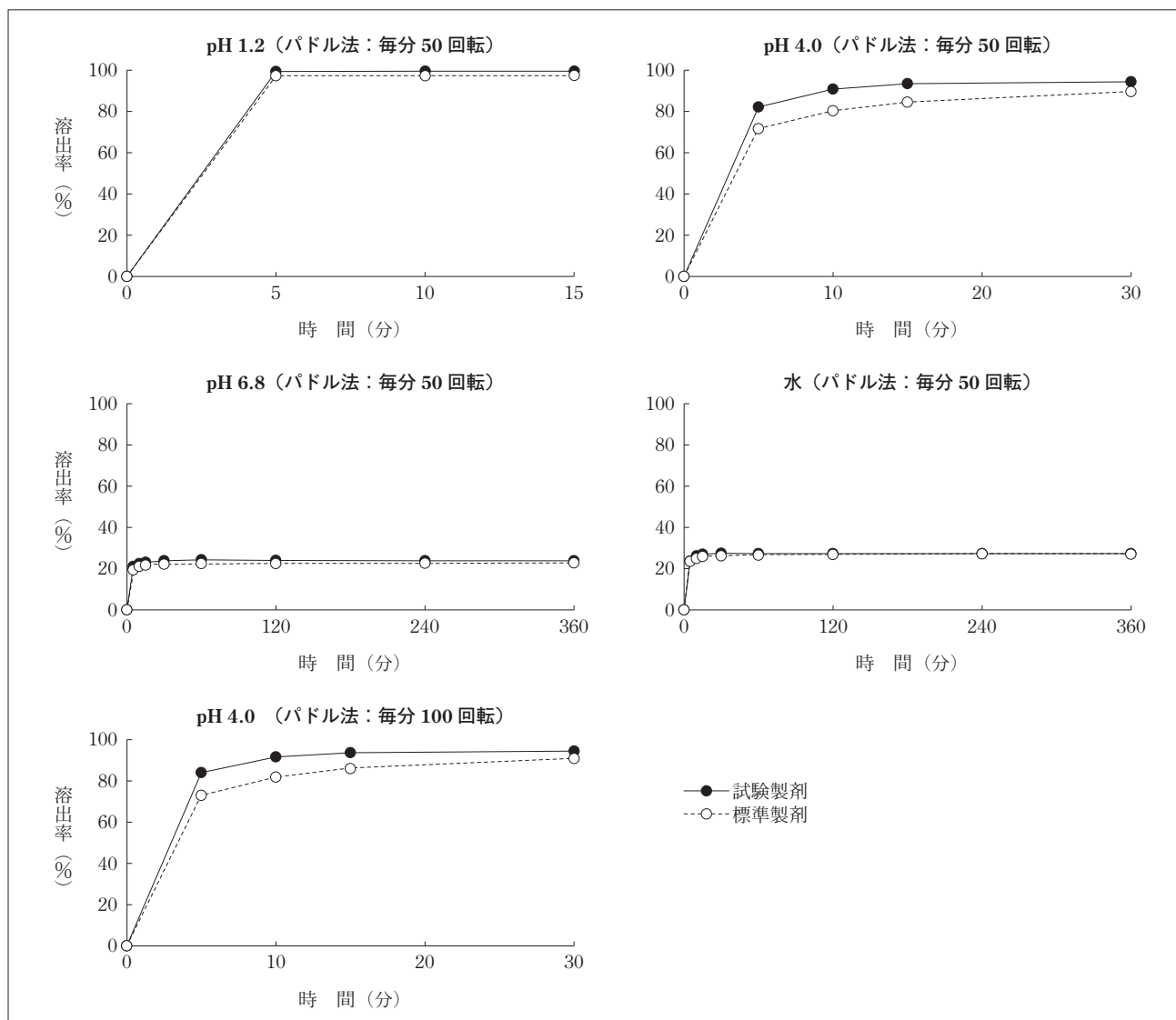


図 1 溶出試験結果

表 2 治験デザイン

被験者群	第 I 期	休薬期間	第 II 期
A 群	試験製剤投与	第 I 期最終採血時から 7 日間以上	標準製剤投与
B 群	標準製剤投与		試験製剤投与

イン」と略す) に準じて、健康な成人男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、医療法人社団順信会 上尾メディカルクリニック 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 順信会 上尾メディカルクリニックにて実施した。

I. 試験方法

1. 治験薬

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

表3 治験スケジュール

	時刻	経過時間	薬剤投与	測定用採血	自覚症状 他覚所見	診察	体温 脈拍 血圧 心電図	臨床検査 (採血・ 採尿)	食事
前日	~ 17:00	入所							
	19:00							○	○
1日目	~ 9:00			○		○	○		
	9:00	0	○		常 時 観 察				
	9:20	20 min		○					
	9:40	40 min		○					
	10:00	1		○					
	10:30	1.5		○					
	11:00	2		○					
	12:30	3.5		○					
	13:00	4							○
	14:00	5		○					
	19:00	10		○					○*
	2日目	9:00	24			○		○*	
13:00		28							○
19:00		34						○	
3日目	9:00	48		○		○*		○*	
	13:00	52						○	
	19:00	58						○	
4日目	9:00	72		○		○	○	○	
	退所								

* : 測定用採血を優先する

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, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, T-Cho, BUN, Crea, CK, 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
その他*	HBs 抗原, HCV 抗体, 梅毒血清反応 (RPR, TPHA), HIV 抗原・抗体

* : スクリーニング検査時のみ実施

験成績の取り扱いについて⁴⁾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, 品質に変化は認められなかつ

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

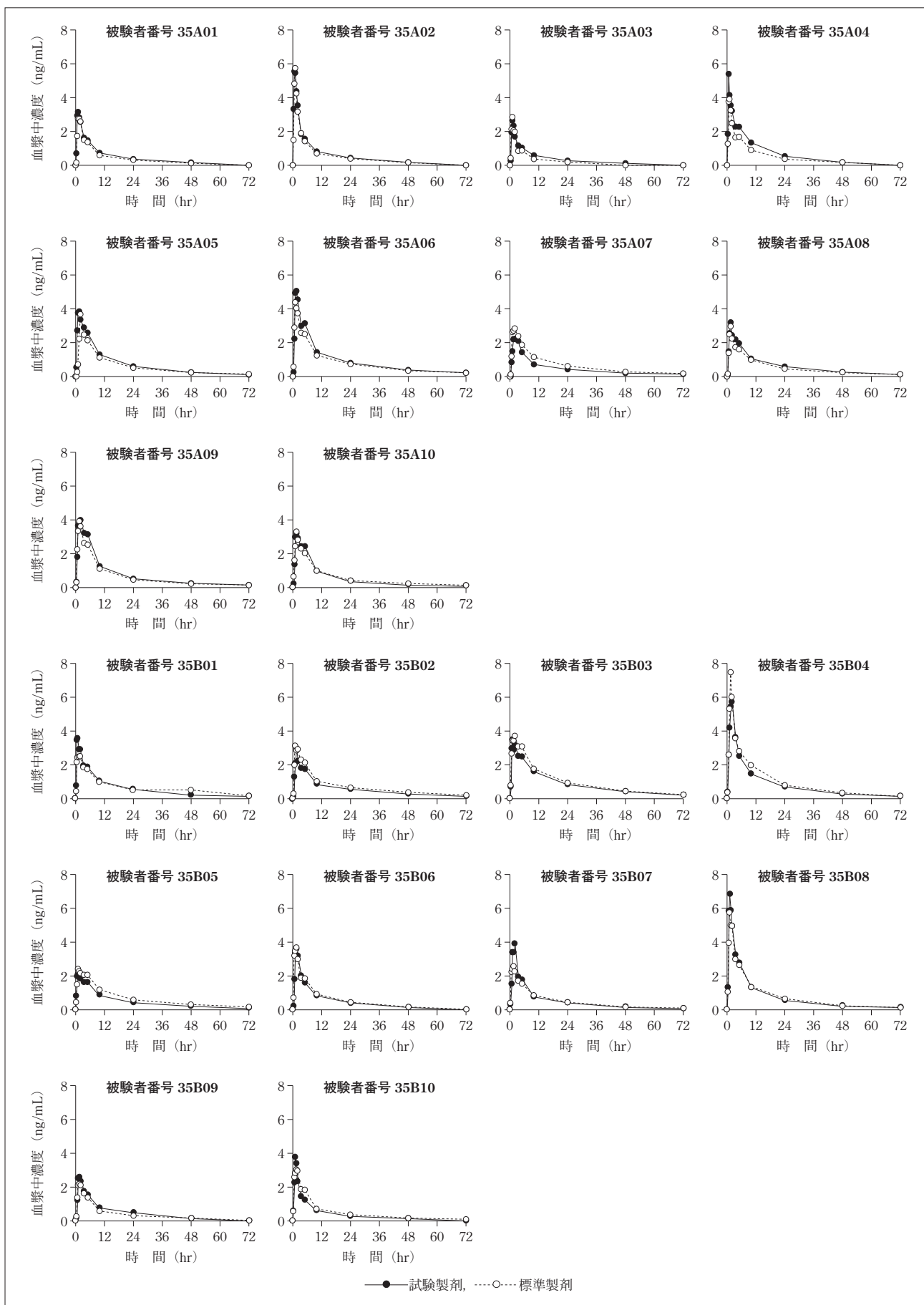


図2 個々の被験者の血漿中DCL濃度推移

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健康成人男性志願者を被験者とした。

治験に参加した被験者数は20名であった。また年齢は、20～37（平均±標準偏差：27.1±5.1）歳で、体重は51.9～75.8（61.8±5.9）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、7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）。投与は10時間以上絶食後、試験製剤または標準製剤のいずれか1g（ロラタジンとして10mg）を、水150mLとともに単回経口投与した。なお、投与後少なくとも4時間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、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た。加えて、自覚症状においては、第Ⅱ期退院1週間後までの間、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、治験薬投与後72時間目に体温、脈拍および血圧の測定を実施した。また、必要に応じて追加検査を実施した。

4) 臨床検査

治験薬投与前、治験薬投与後72時間目に血液学

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した。

6. 血漿中濃度の測定

1) 測定対象および測定方法

ロラタジンは消化管から吸収され、小腸または肝臓において速やかに活性代謝物であるdescarboethoxyloratadine（以下、DCLと略す）へと代謝される。活性代謝物DCLはロラタジンよりも抗ヒスタミン作用で7.9倍、ヒスタミン遊離抑制作用で4.0倍（*in vitro*）の活性があり、主たる薬効に寄与しているとされていることからDCLを測定対象とし、分析法バリデー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、当該定量法の定量限界は0.1 ng/mLであり、定量限界未満を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20分、40分、1、1.5、2、3.5、5、10、24、48、72時間（計12時点）とし、ヘパリンナトリウム入り真空採血管を用い、前腕静脈より採血した。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。

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、 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エクシケア）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5 各採血時間における平均血漿中DCL濃度

採血時間	0	20 min	40 min	1 hr	1.5 hr	2 hr	3.5 hr	5 hr	10 hr	24 hr	48 hr	72 hr
試験製剤 投与群	0	0.652 ± 0.772	2.55 ± 1.47	3.50 ± 1.23	3.47 ± 1.04	3.15 ± 1.05	2.23 ± 0.661	2.01 ± 0.618	1.02 ± 0.310	0.507 ± 0.149	0.225 ± 0.0714	0.0923 ± 0.0756
標準製剤 投与群	0	0.514 ± 0.387	2.30 ± 1.06	3.21 ± 1.27	3.31 ± 1.24	3.07 ± 0.993	2.13 ± 0.629	1.94 ± 0.546	1.01 ± 0.375	0.497 ± 0.179	0.231 ± 0.107	0.0985 ± 0.0731

(ng/mL, 平均 ± 標準偏差, n = 20)

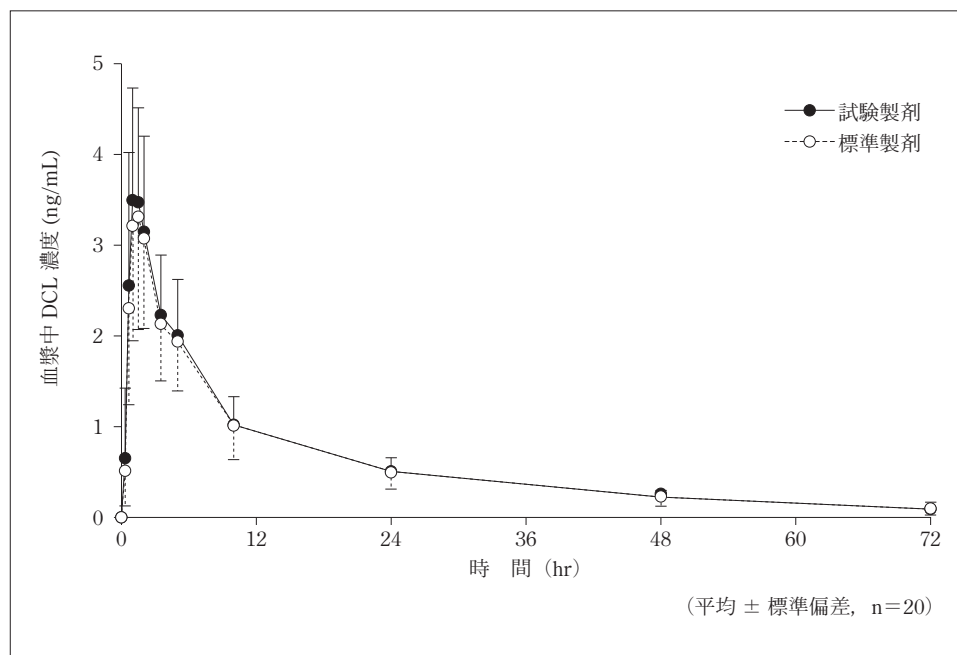


図3 平均血漿中DCL濃度推移

表6 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)	3.83 ± 1.26	3.63 ± 1.32
AUC_t (ng·hr/mL)	43.1 ± 11.9	42.3 ± 13.3
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	47.1 ± 13.1	46.1 ± 14.8
t_{max} (hr)	1.3 ± 0.4	1.4 ± 0.4
$t_{1/2}$ (hr)	21.8 ± 4.5	21.1 ± 4.8
MRT (hr)	16.6 ± 2.1	16.7 ± 3.0

(平均 ± 標準偏差, n = 20)

II. 試験結果および考察

1. 血漿中DCL濃度推移

治験に組み入れた20例すべてを解析に用いた。

個々の被験者の血漿中DCL濃度推移を図2に、各採血時間における平均血漿中DCL濃度を表5に、平均血漿中DCL濃度推移を図3に、薬物動態パラメータを表6に示した。

試験製剤の血漿中DCL濃度は、投与1.3 ± 0.4時間後に C_{max} 3.83 ± 1.26 ng/mLに達した。標準製剤においては、投与1.4 ± 0.4時間後に C_{max} 3.63 ± 1.32 ng/mLに達した。また、 AUC_t は試験製剤が43.1 ± 11.9 ng·hr/mL、標準製剤が42.3 ± 13.3 ng·hr/mLとなり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ91.6 ± 3.1%および92.0 ± 2.9%を示した。

表7 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}	$\log(1.061)$	$\log(0.987) \sim \log(1.141)$
AUC_t	$\log(1.035)$	$\log(0.970) \sim \log(1.104)$

2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表7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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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、分散分析において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20例全例に有害事象は認められなかった。

結 論

ロラタジンドライシロップ1%「日医工」とクラリチン®ドライシロップ1%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)製ロラタジンドライシロップ1%「日医工」とMSD(株)製クラリチン®ドライシロップ1%は生物学的に同等であると判断された。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、安全性に問題はないと考えられた。

文 献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて (医薬審第487号 平成9年12月22日)
- 2) 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786号 平成13年5月31日)
- 3) 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 (薬食審査発第1124004号 平成18年11月24日)
- 4) 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)