



モンテルカスト錠 5 mg 「サワイ」 および モンテルカスト錠 10 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)*} / 小川志麻²⁾ / 木曾達也²⁾ / 大西明弘^{3)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のモンテルカスト錠 5 mg 「サワイ」 およびモンテルカスト錠 10 mg 「サワイ」と、先発医薬品であるシングレア[®]錠 5 mg およびシングレア[®]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。

試験薬投与後 24 時間までの血漿中モンテルカスト濃度より、両製剤の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (C_{max}) を算出し、バイオアベイラビリティを比較した結果、いずれの試験においても両製剤の AUC_t と C_{max} 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、本試験において被験者 4 例に 6 件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

したがって、モンテルカスト錠 5 mg 「サワイ」 およびモンテルカスト錠 10 mg 「サワイ」 は、シングレア[®]錠 5 mg およびシングレア[®]錠 10 mg と治療学的に同等であると考えられた。

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

モンテルカストは、アレルギーメディエーターの一つである CysLT₁ 受容体の遮断薬である。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[®]錠 (MSD 株式会社) 等が上市されている。

モンテルカスト錠 5 mg 「サワイ」 は、1 錠中にモンテルカスト 5 mg を含有する製剤であり、先発医薬品であるシングレア[®]錠 5 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。同様に、モン

テルカスト錠 10 mg 「サワイ」 は、1 錠中にモンテルカスト 10 mg を含有する製剤であり、先発医薬品であるシングレア[®]錠 10 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、モンテルカスト錠 「サワイ」 とシングレア[®]錠の各含量製剤について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。

1) 医療法人北武会 美しが丘病院

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1 治験薬

試験	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
5 mg 錠 投与試験	モンテルカスト錠 5 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、モンテルカストナトリウムを モンテルカストとして5 mg を含有
	シングレア [®] 錠 5 mg	MSD 株式会社		
10 mg 錠 投与試験	モンテルカスト錠 10 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、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 を含有
	シングレア [®] 錠 10 mg	MSD 株式会社		

表2 治験デザイン

試験	被験者数	第Ⅰ期	休業期間	第Ⅱ期
5 mg 錠 投与試験	10	シングレア [®] 錠 5 mg	7日間	モンテルカスト錠 5 mg 「サワイ」
	10	モンテルカスト錠 5 mg 「サワイ」		シングレア [®] 錠 5 mg
10 mg 錠 投与試験	10	シングレア [®] 錠 10 mg	7日間	モンテルカスト錠 10 mg 「サワイ」
	10	モンテルカスト錠 10 mg 「サワイ」		シングレア [®] 錠 10 mg

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、5 mg 錠投与試験は2016年5月に、10 mg 錠投与試験は2016年6月に医療法人北武会 美しが丘病院で実施した。

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45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。休業期間は7日間とした(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、10時間以上の絶食下、

治験薬1錠を水150 mLとともに単回経口投与した。治験薬投与前1時間と投与後1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。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

治験薬投与前、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

治験薬投与後24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)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

表3 治験スケジュール表 (5 mg 錠投与試験, 10 mg 錠投与試験)

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	体温・血圧・脈拍数	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)	—	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									

表4 観察検査項目 (5 mg 錠投与試験, 10 mg 錠投与試験)

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	白血球数, 赤血球数, 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, ALT, ALP, LD, γ -GT, 血糖, 総コレステロール, 中性脂肪, 尿酸, 尿素窒素, クレアチニン, ナトリウム, カリウム, クロール
尿検査	蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, ビリルビン, 比重, pH, ケトン体, 潜血
免疫学的検査*	梅毒 TP 抗体, HBs 抗原, 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

*: 事前検診で実施した

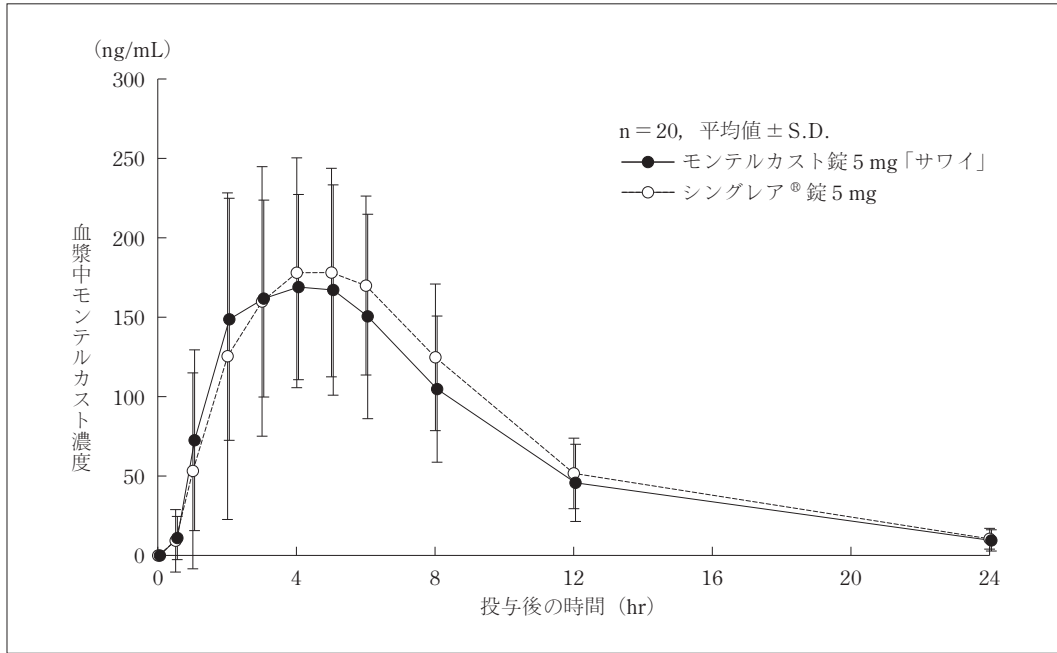


図1 5 mg錠投与試験の血漿中モンテルカスト濃度

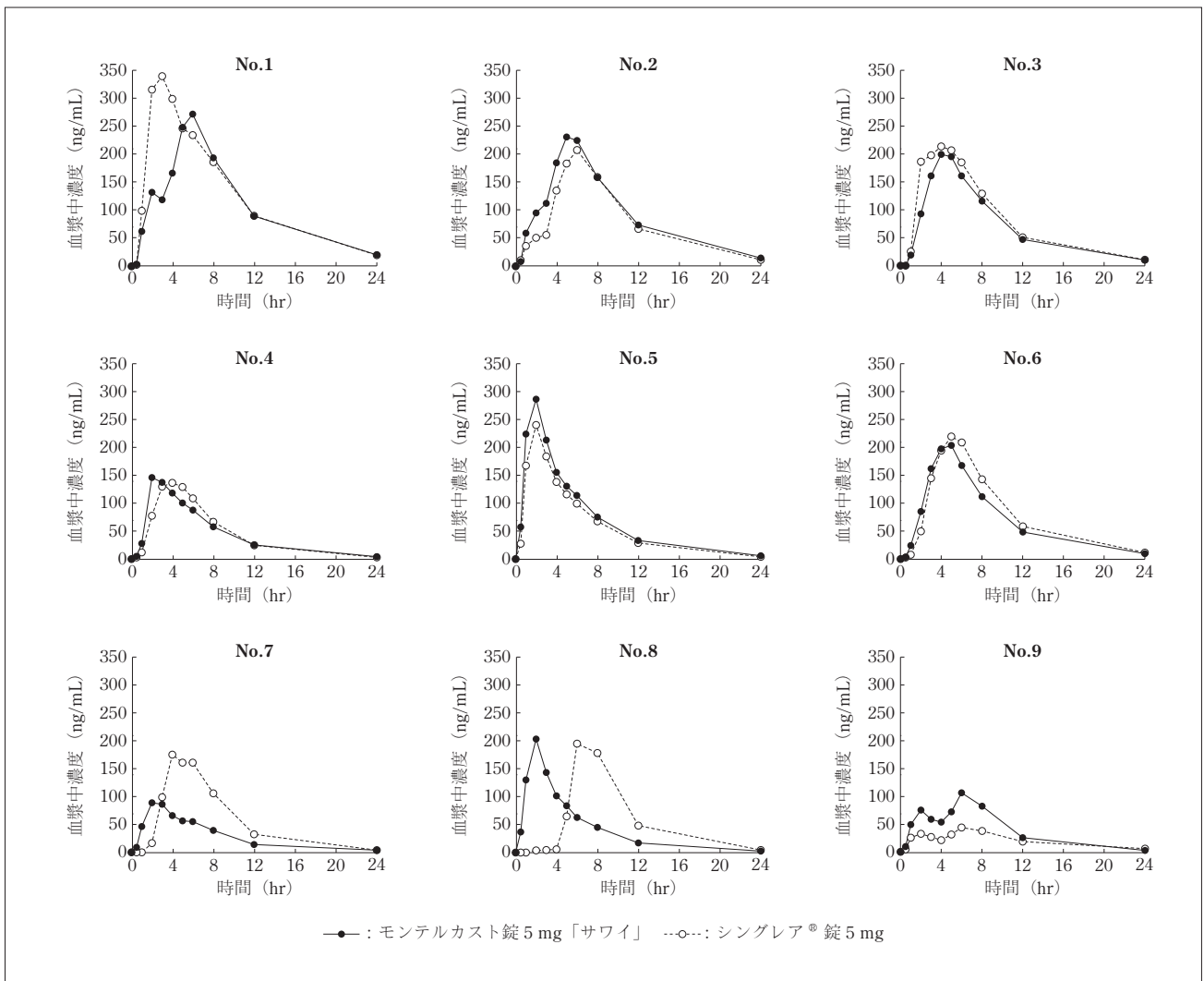


図2 5 mg錠投与試験の各被験者の血漿中モンテルカスト濃度(1)

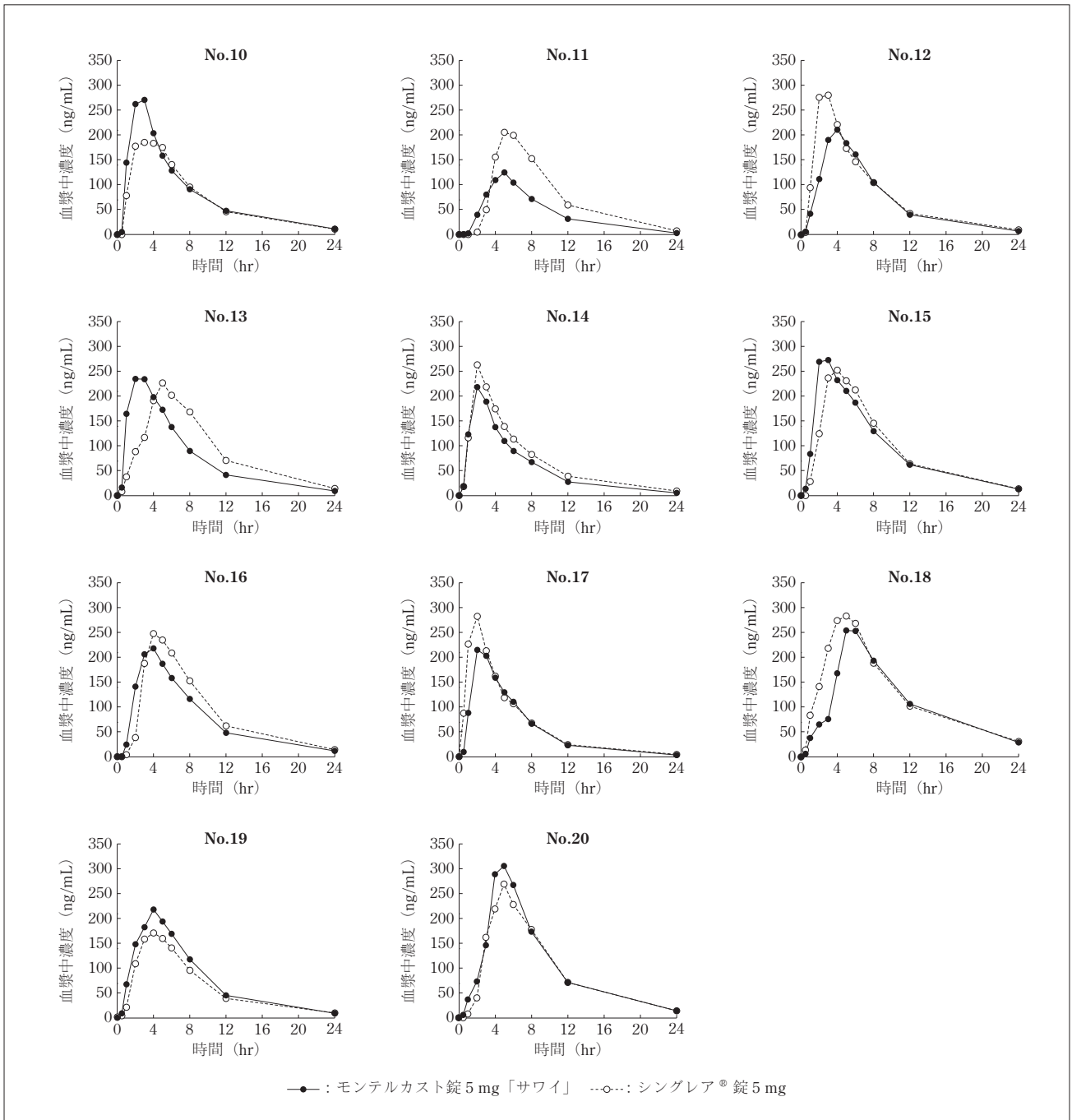


図2 5 mg 錠投与試験の各被験者の血漿中モンテルカスト濃度 (2)

表 5-1 5 mg 錠投与試験の薬物動態パラメータ (n = 20, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
モンテルカスト錠 5 mg 「サワイ」	1671.24 ± 557.97	1737.06 ± 605.01	213.56 ± 58.93	3.65 ± 1.46	0.159 ± 0.023	4.44 ± 0.64	6.99 ± 0.97	96.6 ± 1.8
シングレア®錠 5 mg	1794.06 ± 585.38	1867.81 ± 633.24	221.36 ± 63.55	4.10 ± 1.29	0.159 ± 0.028	4.50 ± 0.82	7.44 ± 0.98	96.2 ± 2.2
分散分析結果*	—	p = 0.2212	—	p = 0.1964	p = 0.8383	—	p = 0.0681	—

* : p < 0.05 で有意差あり

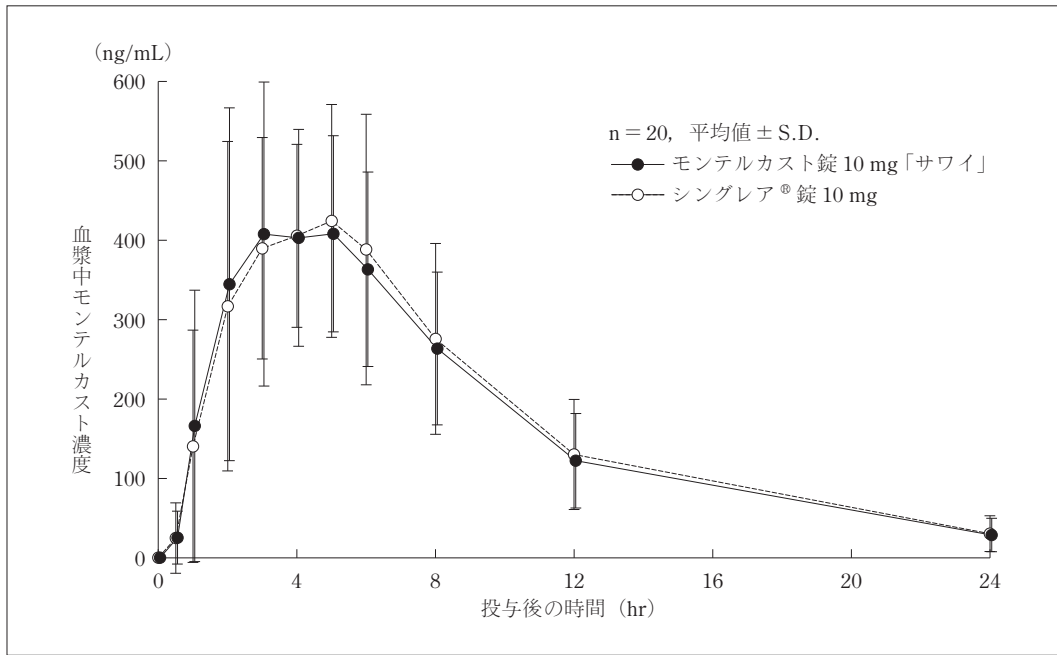


図3 10 mg錠投与試験の血漿中モンテルカスト濃度

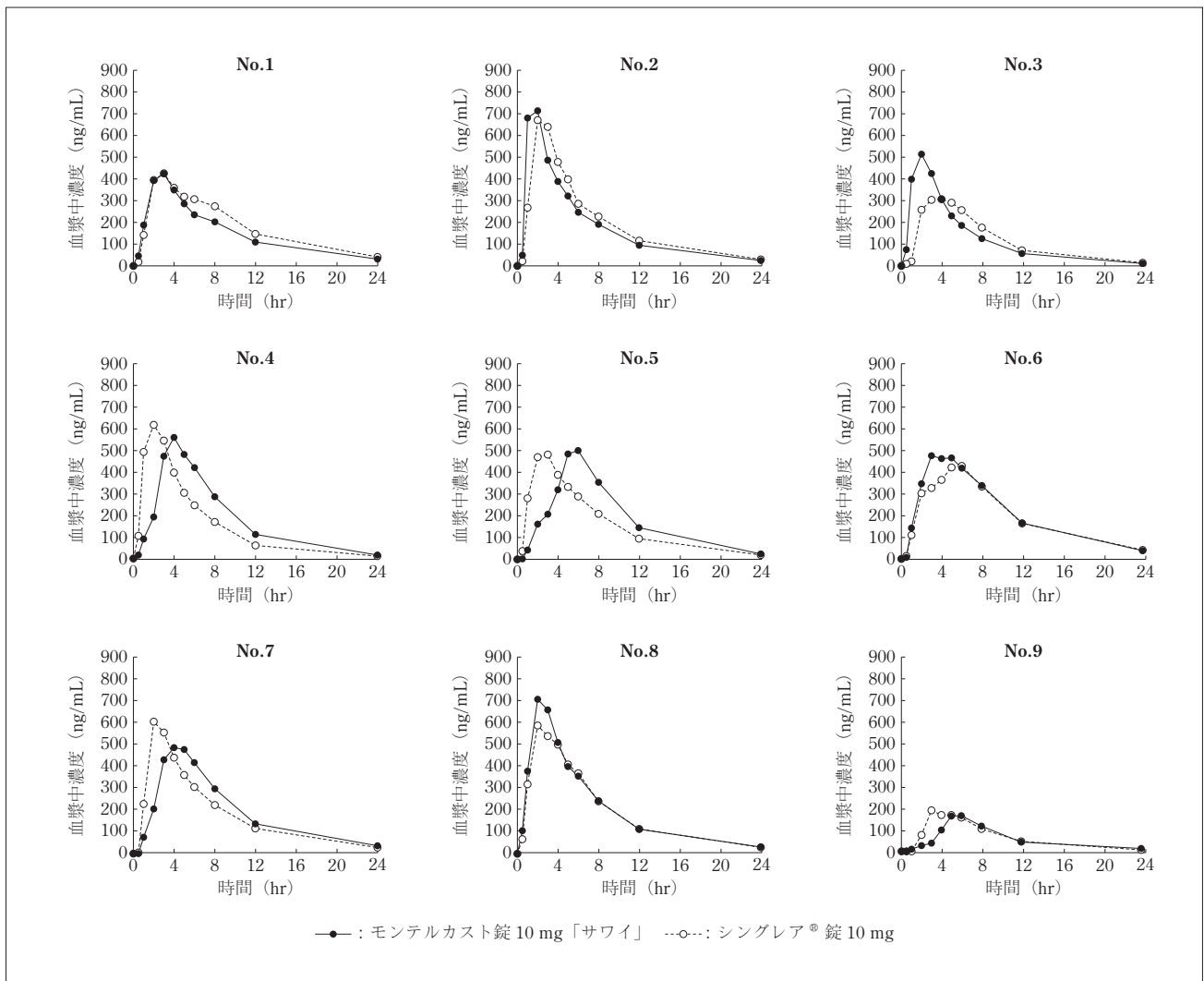


図4 10 mg錠投与試験の各被験者の血漿中モンテルカスト濃度(1)

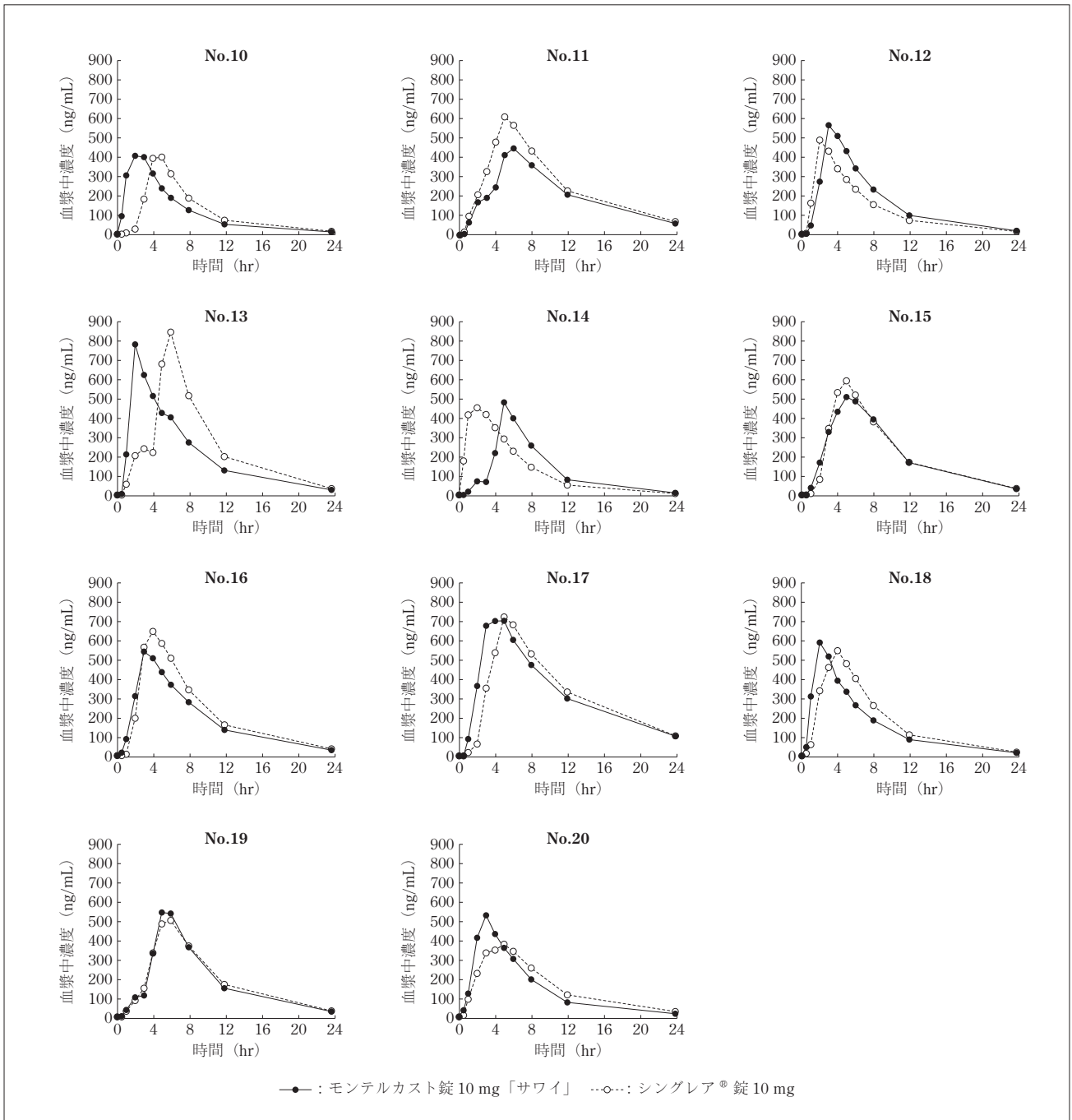


図4 10 mg 錠投与試験の各被験者の血漿中モンテルカスト濃度 (2)

表5-2 10 mg 錠投与試験の薬物動態パラメータ (n=20, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
モンテルカスト錠 10 mg 「サワイ」	4183.81 ± 1272.23	4407.98 ± 1462.93	530.82 ± 133.63	3.65 ± 1.50	0.145 ± 0.025	4.92 ± 0.91	7.34 ± 1.07	95.4 ± 2.7
シングレリア®錠 5 mg	4284.69 ± 1352.95	4519.52 ± 1543.78	523.70 ± 151.00	3.80 ± 1.51	0.146 ± 0.025	4.88 ± 0.84	7.41 ± 1.09	95.5 ± 2.6
分散分析結果*	—	p = 0.4131	—	p = 0.7571	p = 0.7369	—	p = 0.8212	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表6 生物学的同等性解析結果

試験		AUC _t	Cmax
5 mg 錠 投与試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.84) ~ log(1.04)	log(0.86) ~ log(1.11)
	対数値の平均値の差	log(0.93)	log(0.98)
10 mg 錠 投与試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.94) ~ log(1.02)	log(0.95) ~ log(1.10)
	対数値の平均値の差	log(0.98)	log(1.02)

* : 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

表7 有害事象一覧

試験	被験者 番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
5 mg 錠 投与試験	2	総ビリルビン上昇	軽度	シングレア [®] 錠 5 mg	回復	おそらく関連あり
	9	尿糖陽性	軽度	シングレア [®] 錠 5 mg	回復	おそらく関連あり
	15	総ビリルビン上昇	軽度	モンテルカスト錠 5 mg 「サワイ」	回復	おそらく関連あり
		直接ビリルビン上昇	軽度		回復	おそらく関連あり
10 mg 錠 投与試験	17	総ビリルビン上昇	軽度	モンテルカスト錠 5 mg 「サワイ」	軽快	おそらく関連あり
		直接ビリルビン上昇	軽度		回復	おそらく関連あり

ラメータとして AUC_∞, MRT, kel, tmax 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 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」に従い、両製剤の AUC_t 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。

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、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。

II. 結 果

1. モンテルカスト錠 5 mg 「サワイ」

1) 対象被験者

治験を終了した 20 例を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 ~ 43 歳（平

均 29.2 歳）、体重は 54.9 ~ 75.0 kg（平均 63.7 kg）、BMI は 18.5 ~ 24.7（平均 21.4）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、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

血漿中モンテルカスト濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、log(0.84) ~ log(1.04) および log(0.86) ~ 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、モンテルカスト錠 5 mg 「サワイ」とシングレア[®]錠 5 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 件の軽度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）。

2. モンテルカスト錠 10 mg 「サワイ」

1) 対象被験者

治験を終了した20例を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21～44歳(平均30.6歳)、体重は52.5～76.0 kg(平均64.0 kg)、BMIは18.5～24.9(平均21.6)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の分散分析結果を表5-2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、 AUC_{∞} 、MRT、 kel 、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

血漿中モンテルカスト濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.94) \sim \log(1.02)$ および $\log(0.95) \sim \log(1.10)$ 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、モンテルカスト錠 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6)。

4) 安全性

本治験において、被験者1例に2件の軽度の有害事象が認められたが、回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった(表7)。

考 察

今回、ジェネリック医薬品のモンテルカスト錠 5 mg 「サワイ」およびモンテルカスト錠 10 mg 「サワイ」について、先発医薬品であるシングレア[®]錠

5 mg およびシングレア[®]錠 10 mg を対照に生物学的同等性試験を行った。

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生物学的同等性を評価した結果、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を行った結果、 AUC_{∞} 、MRT、 kel 、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。したがって、モンテルカスト錠「サワイ」の各含量製剤とシングレア[®]錠の各含量製剤は、生物学的に同等であると判定された。

なお、本治験において被験者4例に6件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より、モンテルカスト錠 5 mg 「サワイ」およびモンテルカスト錠 10 mg 「サワイ」とシングレア[®]錠 5 mg およびシングレア[®]錠 10 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られる。

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)〕