



ミノドロン酸錠 1 mg 「トーフ」 および ミノドロン酸錠 50 mg 「トーフ」 の 生物学的同等性試験

村上晴美¹⁾ / 矢ヶ崎 千良²⁾ / 磯田悠佳³⁾ / 松島多映³⁾ / 今垣和秀³⁾ / 生駒大輝³⁾

Bioequivalence Study of Minodronic Acid TABLETS 1 mg “TOWA”, Minodronic Acid TABLETS 50 mg “TOWA”

Harumi MURAKAMI¹⁾, Chiyoshi YAGASAKI²⁾, et al.

1) Sumida Hospital

2) Hitachi Omika Hospital

● 要旨

東和薬品株式会社において、ミノドロン酸錠 1 mg 「トーフ」 およびミノドロン酸錠 50 mg 「トーフ」 をそれぞれポノテオ[®]錠 1 mg およびポノテオ[®]錠 50 mg のジェネリック医薬品として開発したことから、製剤間の生物学的同等性について検証を行った。

ミノドロン酸錠 1 mg 「トーフ」 およびミノドロン酸錠 50 mg 「トーフ」 を試験製剤、ポノテオ[®]錠 1 mg およびポノテオ[®]錠 50 mg を標準製剤として、錠 1 mg は日本人健康成人男性志願者、錠 50 mg は日本人閉経後健康女性志願者を対象に、2 剤 2 期クロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。なお、休薬期間は錠 1 mg および錠 50 mg それぞれ 5 日間以上および 27 日間以上とした。

錠 1 mg では、生物学的同等性評価パラメータの AUC_t および C_{max} について、対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間は、AUC_t が log(0.8032) ~ log(1.0294)、C_{max} が log(0.7925) ~ log(1.0650) であり、AUC_t は生物学的同等性の判定基準に適合したが、C_{max} は判定基準を満たしていなかった。しかし、総被験者数が 20 例 (1 群 10 例) 以上で、かつ、同等性試験ガイドラインで規定するすべての溶出試験条件で両製剤の溶出挙動が類似していることから、C_{max} について平均値法による判定を行ったところ、平均値の差が log(0.9187) であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。

錠 50 mg では、生物学的同等性評価パラメータの AUC_t および C_{max} について、対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間は、AUC_t が log(0.9467) ~ log(1.2577)、C_{max} が log(0.9256) ~ log(1.2442) であり、C_{max} は生物学的同等性の判定基準に適合したが、AUC_t は判定基準を満たしていなかった。しかし、総被験者数が 20 例 (1 群 10 例) 以上で、かつ、同等性試験ガイドラインで規定するすべての溶出試験条件で両製剤の溶出挙動が類似していることから、AUC_t について平均値法による判定を行ったところ、平均値の差が log(1.0912) であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。

したがって、それぞれの試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できると考えた。

Key words : ミノドロン酸, 生物学的同等性, 健康成人, 閉経後女性, ヒト, 血中濃度,
バイオアベイラビリティ, ジェネリック医薬品

1) 医療法人相生会 墨田病院 (〒 130-0004 東京都墨田区本所 1 丁目 29 番 1 号)

2) 医療法人仁愛会 日立おおみか病院 (〒 319-1221 茨城県日立市大みか町 2 丁目 22 番 30 号)

3) 東和薬品株式会社 (〒 571-8580 大阪府門真市新橋町 2 番 11 号)

緒 言

骨粗鬆症は、骨折リスクが増大した状態である。WHO（世界保健機関）では、骨粗鬆症は疾患であり、骨折を生じるにいたる病的過程であり、骨折は結果として生じる合併症の一つであると定義している¹⁾。

骨は常にリモデリングと呼ばれる骨形成－骨吸収を繰り返して、新陳代謝を行っている。リモデリングによって骨の劣化を防ぐとともに、血中カルシウムのレベルを保っている。しかしながら、閉経や加齢、不動が原因で破骨細胞による骨吸収が亢進すると、骨芽細胞の骨形成を凌駕し、急激な骨量減少を生じた結果、骨粗鬆症が発症する。そこで骨粗鬆症治療薬の作用は、破骨細胞性骨吸収の抑制と骨芽細胞性骨形成の促進に分けることができ、それぞれ骨吸収抑制剤、骨形成促進剤と称される²⁾。

骨吸収抑制剤の一つであるビスホスホネート薬は、優れた骨折抑制効果を有することから、骨粗鬆症治療の first line として国内外で使用されている³⁾。その一方で、服用方法が煩雑であるなどの理由で、服用継続が困難となりやすいことが問題点の一つとして挙げられている⁴⁾。この問題点を改善する選択肢の一つとして、週1回服用製剤、4週に1回あるいは月1回服用製剤が臨床応用されている。

ミノドロン酸は骨粗鬆症治療薬として我が国で開発された唯一のビスホスホネート薬であり、国内で用いられているビスホスホネート薬の中で、最も強力な骨吸収抑制作用を有する¹⁾。

現在、ミノドロン酸水和物を1錠中に1 mg 含有し1日1回服用する製剤であるボノテオ[®]錠1 mg および1錠中に50 mg 含有し4週に1回服用する製剤であるボノテオ[®]錠50 mg が、2009年および2011年よりアステラス製薬株式会社から製造販売

されている^{5),6)}。

今回そのジェネリック医薬品として、東和薬品株式会社においてミノドロン酸錠1 mg「トーフ」およびミノドロン酸錠50 mg「トーフ」が開発された。

それぞれの製剤において、ボノテオ[®]錠1 mg あるいはボノテオ[®]錠50 mg との生物学的同等性を評価するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」およびその一部改正⁷⁾（以下、「同等性試験ガイドライン」と略す）に準じて、錠1 mg は日本人健康成人男性志願者を、錠50 mg は閉経後健康女性志願者を対象としたバイオアベイラビリティを比較する生物学的同等性試験を実施した。

本治験は、錠1 mg は博多クリニック 臨床試験審査委員会、錠50 mg は日立おおみか病院治験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施に関する基準⁸⁾（GCP）を遵守して実施した。

I. 治 験 薬

1. 治験薬の概略

試験製剤には、東和薬品株式会社で治験薬 GMP を遵守し、また実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造されたロットを用いた。また、標準製剤には、既承認医薬品の3ロットについて同等性試験ガイドラインで定める条件で溶出試験を実施し、適切に選択したロットを用いた。治験薬の概略を表1に示す。

2. 溶出試験

標準製剤は、同等性試験ガイドラインにおいて、「コーティング製剤」に分類されることから、表2および表3に示す試験条件で溶出試験を実施した。pH 1.2の試験液には日本薬局方溶出試験第1液、pH 6.8には同第2液、その他のpHには薄めたMcIlvaine 緩衝液（0.05 mol/L リン酸水素二ナトリウムと0.025 mol/L クエン酸を用いて pH を調整）

表1 治験薬の概略

試験	剤形 含量	治験薬	製剤名	製造元または 製造販売元	ロット番号	成分・含量
A	錠 1 mg	試験製剤	ミノドロン酸錠1 mg「トーフ」	東和薬品株式会社	MND1-103-0224	1錠中に ミノドロン酸水和物を 1 mg 含有
		標準製剤	ボノテオ [®] 錠1 mg	アステラス製薬株式会社	L006Y01	
B	錠 50 mg	試験製剤	ミノドロン酸錠50 mg「トーフ」	東和薬品株式会社	MND-202-0715	1錠中に ミノドロン酸水和物を 50 mg 含有
		標準製剤	ボノテオ [®] 錠50 mg	アステラス製薬株式会社	L001Y04	

表2 錠1 mg の溶出試験条件

試験法	試験回数	回転数 (rpm)	試験液	サンプリング時間 (分)	試験液量 (mL)	試験液の温度 (°C)
パドル法	n = 12	50	pH 1.2 pH 4.0 pH 6.8 水	5, 10, 15, 30	900	37 ± 0.5

表3 錠50 mg の溶出試験条件

試験法	試験回数	回転数 (rpm)	試験液	サンプリング時間 (分)	試験液量 (mL)	試験液の温度 (°C)
パドル法	n = 12	50	pH 1.2 pH 4.0 pH 6.8 水	5, 10, 15, 30	900	37 ± 0.5

表4 錠1 mg の試験製剤および標準製剤の溶出率の比較

回転数 (rpm)	試験液	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)		溶出率の差 (%)	類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
50	pH 1.2	15	91.9	91.7	0.2	15分以内に 平均85%以上溶出	適合
	pH 4.0		93.6	96.3	- 2.7		
	pH 6.8		98.5	98.1	0.4		
	水		92.8	98.9	- 6.1		

表5 錠50 mg の試験製剤および標準製剤の溶出率の比較

回転数 (rpm)	試験液	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)		溶出率の差 (%)	類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
50	pH 1.2	15	99.2	92.7	6.5	15分以内に 平均85%以上溶出	適合
	pH 4.0		99.2	96.1	3.1		
	pH 6.8		102.7	96.2	6.5		
	水		98.3	95.7	2.6		

を用いた。すべての条件でシンカーを用いなかった。溶出液のミノドロン酸は、錠1 mgでは液体クロマトグラフィー、錠50 mgでは紫外可視吸光度測定法により測定した。

なお、100 rpmの試験液に、錠1 mgはpH 4.0、錠50 mgはpH 1.2を選択したが、それぞれのpHの50 rpmの条件で標準製剤および試験製剤ともに30分以内に平均85%以上溶出したため、100 rpmの溶出試験は省略した。

試験製剤および標準製剤の各試験条件における溶出率の比較を表4および表5に示す。

試験製剤および標準製剤ともにすべての溶出試験条件で明確なラグ時間を示さず、同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤の溶出挙動は標準製剤と類似していると判定された。

表6 検査項目

医師の診察	一般状態（自覚症状・他覚所見）の調査
理学的検査等	身長 [*] 、体重 [*] 、BMI [*] 、理学的検査〔血圧・脈拍数（坐位、3分安静後）、体温（腋窩）〕、心電図（12誘導心電図）
臨床検査	血液学検査〔赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、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） ^{**} 〕、生化学検査〔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、LDH、 γ -GTP、CPK ^{**} 、Na、K、Cl、Ca ^{**} 、IP、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（比重、pH、糖定性、蛋白定性、潜血反応、ウロビリノーゲン定性）、免疫学検査〔梅毒（RPR、TPHA）、HBs抗原、HCV抗体、HIV抗原・抗体〕 内分泌検査 ^{**} 、 ^{**} 〔エストラジオール、FSH〕

*：スクリーニング検査時のみ実施

**：錠1 mgの試験の入所時に実施

**：錠50 mgの試験で閉経時期が確認できない場合のみ実施

表7 試験デザイン

試験	剤形含量	例数	第I期	休薬期間	第II期	実施医療機関
A	錠1 mg	22例	標準製剤	5日間以上	試験製剤	医療法人相生会 墨田病院
		22例	試験製剤		標準製剤	
B	錠50 mg	22例	標準製剤	27日間以上	試験製剤	医療法人仁愛会 日立おおみか病院
		22例	試験製剤		標準製剤	

II. 生物学的同等性試験の方法

1. 被験者

錠1 mgは日本人健康成人男性志願者、錠50 mgは閉経後健康女性志願者に対し、事前に試験の目的、試験方法、危険性および被験者にとって臨床上の利益がないこと等について十分な説明を行い、各志願者から文書による同意を得た。第I期治験薬投与前4週以内にスクリーニング検査を実施し、試験参加に適格と判断された志願者を被験者として組み入れた。スクリーニング時および入所期間中に実施した検査項目を表6に示す。

2. 試験デザイン

試験デザインを表7に示す。

各試験ともに被験者を無作為に2群に割り付け、クロスオーバー法を用いて試験製剤および標準製剤を投与した。第I期の最終採血から第II期の治験薬投与までには、錠1 mg試験において5日間以上の休薬期間をおいた。また、錠50 mg試験においては27日間以上の休薬期間をおいた。

3. 被験者の管理およびスケジュール

各被験者は投与前日より、治験薬投与後24時間の諸検査終了時まで、実施医療機関においてそれぞれ管理された。また、錠50 mgの第II期においては、被験者は治験薬投与28日後に再度来所し、投与28日後の諸検査を受けた後帰宅することとした。

第I期、第II期とも入所期間中は表6の検査項目を表8に示すスケジュールで実施した。また、入所期間中の食事は第I期および第II期とも全員同一の献立とした。

被験者の制限事項として入所期間中はアルコール、カフェインやグレープフルーツ含有飲食物の摂取および喫煙を禁止した。また、休薬期間を含め試験期間中は激しい運動、他の薬剤の使用および抜歯など顎骨への直接侵襲を伴う歯科処置を禁止した。

4. 投与量および投与方法

治験薬投与前10時間以上絶食した被験者に、試験製剤または標準製剤1錠（ミノドロン酸水和物として1 mgあるいは50 mg）を水180 mL（Ca、Mg等の含量が特に高いミネラルウォーターは避ける）

表9 生物学的同等性の判定基準

生物学的同等性評価パラメータ (AUC _t , C _{max})	1) 試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にある場合。 2) 上記1) を満たさない場合でも、総被験者数20例(1群10例)以上の試験においては試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ であり、かつ、同等性試験ガイドラインで規定する溶出試験で溶出挙動が類似している場合。
参考パラメータ (AUC _∞ , t _{max} , MRT _t , kel)	試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差がある場合には、治療上問題とならない差であるか考察する。

表10 評価対象例および被験者背景一覧

試験	剤形含量	治験薬投与 被験者数 (例)	中止脱落 被験者数 (例)	評価対象 被験者数 (例)	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI
A	錠1mg	44	1	43	20～38	158.7～185.0	49.9～71.4	18.5～24.3
B	錠50mg	44	4	40	45～69	144.1～173.3	40.9～80.2	17.7～29.8

間 (t_{max}) は各被験者の実測値から算出した。投与前から最終採血時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_t) および平均滞留時間 (MRT_t) は台形法により算出した。消失速度定数 (kel) および消失半減期 (t_{1/2}) は消失相から最小二乗法により算出し、無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_∞) は外挿法により算出した。薬物動態パラメータの算出および統計解析には、株式会社CACクロアの「BESTS (Version 5.0.0.0-X01)」を用いた。

8. 生物学的同等性の評価

同等性試験ガイドライン等の生物学的同等性評価パラメータである AUC_t および C_{max} について両製剤の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータである AUC_∞, MRT_t および kel は対数変換値, t_{max} は未変換値を用いて、分散分析により両製剤の平均値の検定 ($\alpha = 0.05$) を行った。

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性については、表9の基準を満たす場合に生物学的に同等と判定することとした。

9. 安全性の評価

本治験において治験薬が投与された全被験者を安全性評価の対象とし、有害事象が発現した場合には、その程度を3段階 (1. 軽度, 2. 中等度, 3. 高度), 重篤性を2段階 (1. 重篤, 2. 非重篤) で判定することとした。

また、治験薬との因果関係は4段階 (1. 関連あり, 2. 関連があるかもしれない, 3. おそらく関連なし, 4. 関連なし) で判定し、1～3を治験薬との因果関係を否定できない有害事象とするものとした。

III. 試験結果

1. 同等性および安全性評価対象例

治験薬を投与した被験者と同等性評価対象被験者は、表10の通りであった。

錠1mgでは、投与した全被験者のうち、1例 (被験者番号144) が自己都合により第II期入所日前に脱落となったため、試験を完了した43例を同等性の評価対象とした。安全性の評価は投与した全被験者を評価対象とした。

錠50mgでは、投与した全被験者のうち、第I期退所後に1例 (被験者番号120) が有害事象により中止、3例 (被験者番号103, 136, 140) が自己都合により脱落となったため、試験を完了した40例を同等性の評価対象とした。安全性の評価は投与した全被験者を評価対象とした。

2. 血漿中ミノドロン酸濃度の解析結果

A. 錠1mg

被験者43例を解析対象とし、各被験者の血漿中ミノドロン酸濃度推移を図1に、その平均濃度推移を図2に示す。また、薬物動態パラメータを表11に示す。

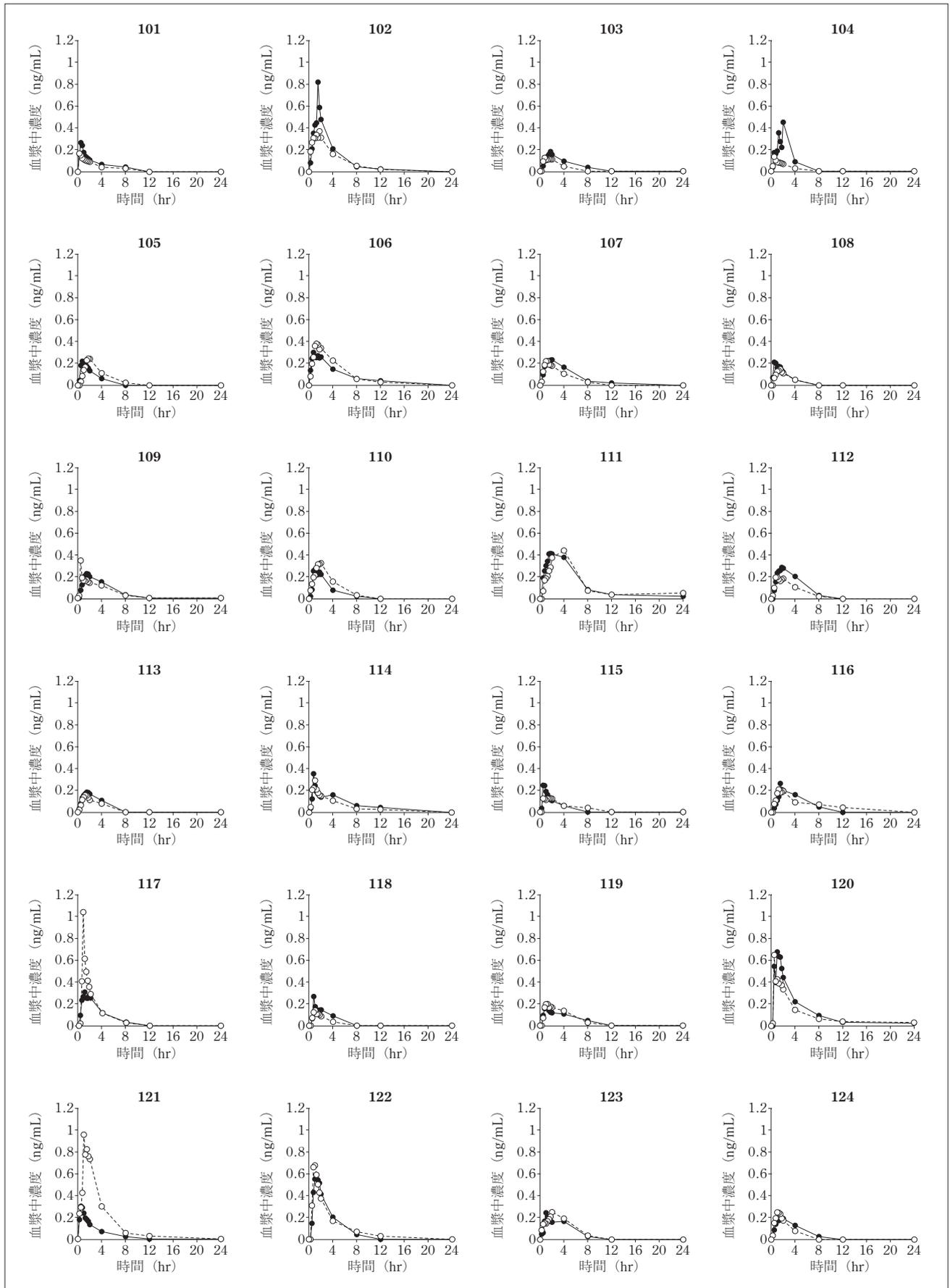


図 1-1 錠 1 mg の試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中ミノドロロン酸濃度推移

(--○-- : 試験製剤, —●— : 標準製剤) - 各被験者別 (101 ~ 124) -

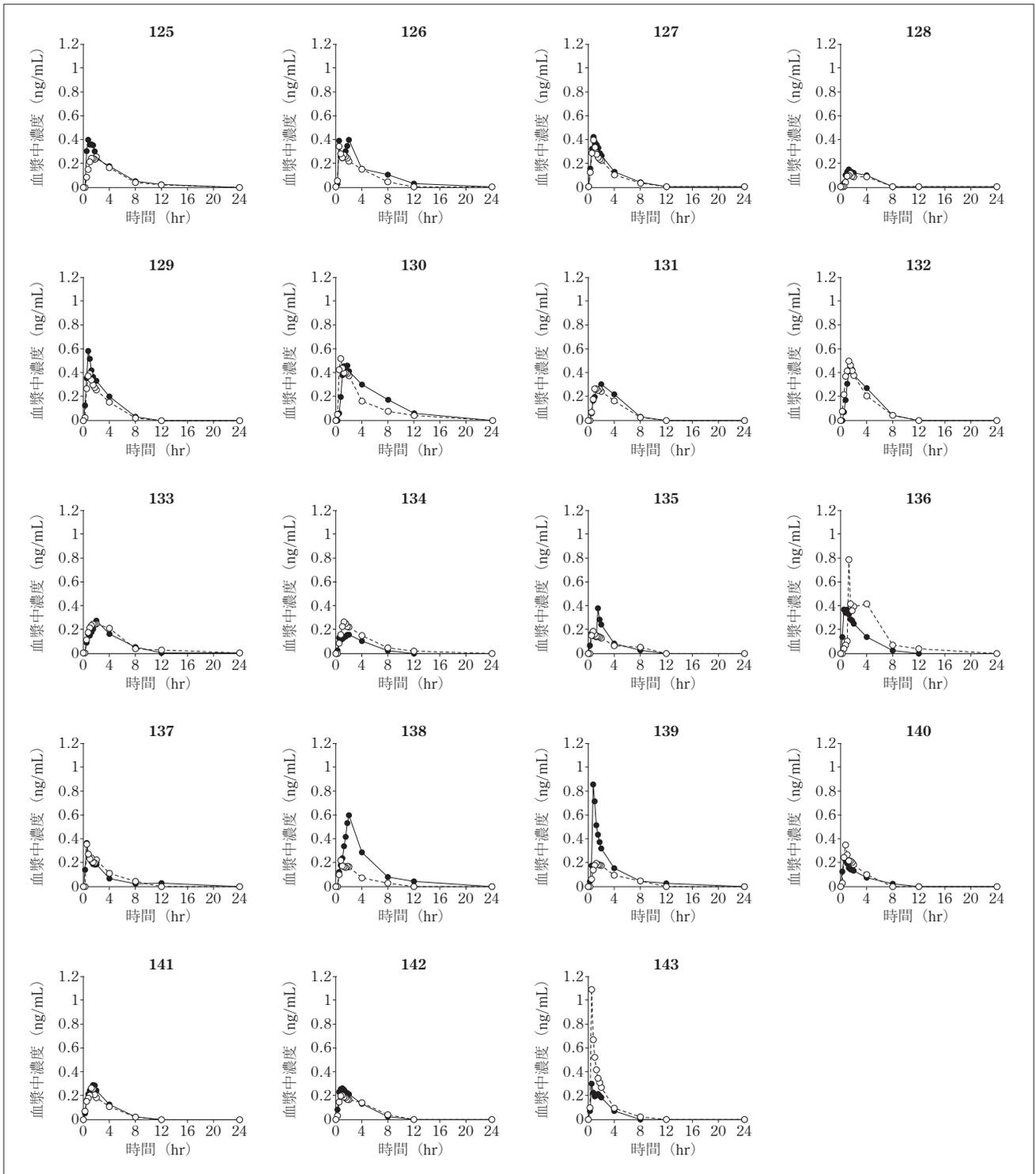


図 1-2 錠 1 mg の試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中ミノドロン酸濃度推移
 (---○--- : 試験製剤, —●— : 標準製剤) - 各被験者別 (125 ~ 143) -

B. 錠 50 mg

被験者 40 例を解析対象とし、各被験者の血漿中ミノドロン酸濃度推移を図 3 に、その平均濃度推移を図 4 に示す。また、薬物動態パラメータを表 12 に示す。

3. 生物学的同等性の評価

各試験の試験製剤と標準製剤の AUC_t および C_{max} の対数変換値について、平均値の差およびその 90% 信頼区間を表 13 に示す。また、両製剤の AUC_{∞} , MRT_t および kel は対数変換値, t_{max} は未

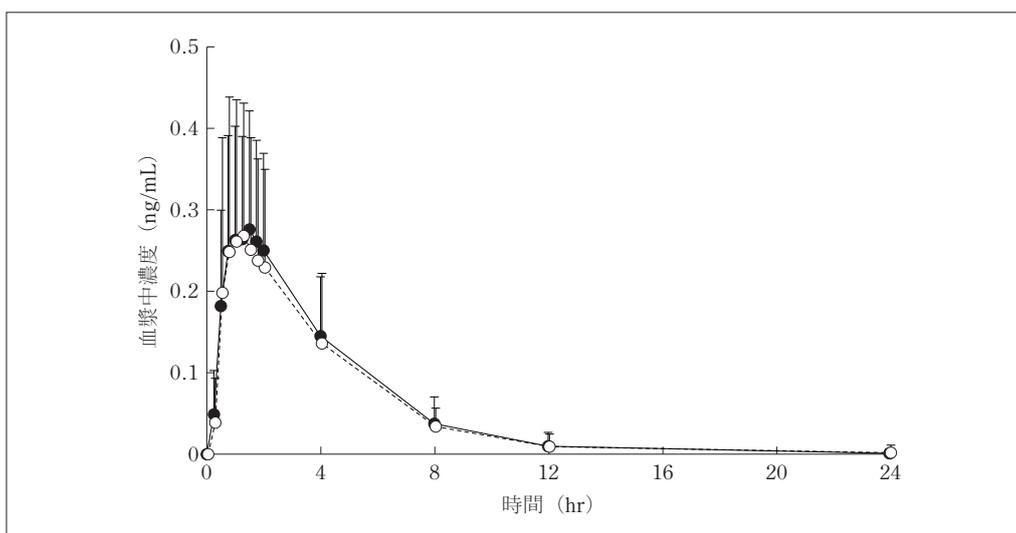


図2 錠1 mgの試験製剤および標準製剤の血漿中ミノドロロン酸平均濃度推移 (n = 43, 平均値 + 標準偏差, --○--: 試験製剤, —●—: 標準製剤)

表11 錠1 mg 試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータ

項目	試験製剤	標準製剤
Cmax (ng/mL)	0.34866 ± 0.24234	0.34731 ± 0.16560
AUC _t (ng・hr/mL)	1.266 ± 0.693	1.338 ± 0.659
tmax (hr)	1.169 ± 0.638	1.203 ± 0.544
AUC _∞ (ng・hr/mL)	1.355 ± 0.728	1.403 ± 0.639 [※]
AUC比 (%)	93.5 ± 12.7	94.7 ± 10.8 [※]
kel (/hr)	0.2843 ± 0.1059	0.2883 ± 0.0934 [※]
t _{1/2} (hr)	3.24 ± 2.84	2.75 ± 1.20 [※]
MRT _t (hr)	3.485 ± 1.092	3.438 ± 0.983

n = 43, ただし※は n = 42, 平均値 ± 標準偏差

変換値について、平均値の差および平均値の検定結果を表14に示す。

錠1 mgにおいて、生物学的同等性評価パラメータのAUC_tおよびCmaxについて、対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC_tがlog(0.8032) ~ log(1.0294)、Cmaxがlog(0.7925) ~ log(1.0650)であり、AUC_tはlog(0.80) ~ log(1.25)の範囲内であったが、Cmaxはlog(0.80) ~ log(1.25)の範囲内ではなかった。しかし、総被験者数が20例(1群10例)以上で、かつ、同等性試験ガイドラインで規定するすべての溶出試験条件で両製剤の溶出挙動が類似しており、Cmaxの平均値の差がlog(0.9187)とlog(0.90) ~ log(1.11)の範囲内であった。

錠50 mgにおいて、判定パラメータのAUC_tおよびCmaxについて、対数変換値の平均値の差の

90%信頼区間は、AUC_tがlog(0.9467) ~ log(1.2577)、Cmaxがlog(0.9256) ~ log(1.2442)であり、Cmaxはlog(0.80) ~ log(1.25)の範囲内であったが、AUC_tはlog(0.80) ~ log(1.25)の範囲内ではなかった。しかし、総被験者数が20例(1群10例)以上で、かつ、同等性試験ガイドライン等で規定するすべての溶出試験条件で両製剤の溶出挙動が類似しており、AUC_tの平均値の差がlog(1.0912)とlog(0.90) ~ log(1.11)の範囲内であった。

なお、参考パラメータであるAUC_∞、MRT_t、kelおよびtmaxの検定の結果、錠1 mgおよび錠50 mgのいずれにおいても両製剤の平均値間に有意差(α = 0.05)を認めなかった。

以上より、いずれの試験も試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定された。

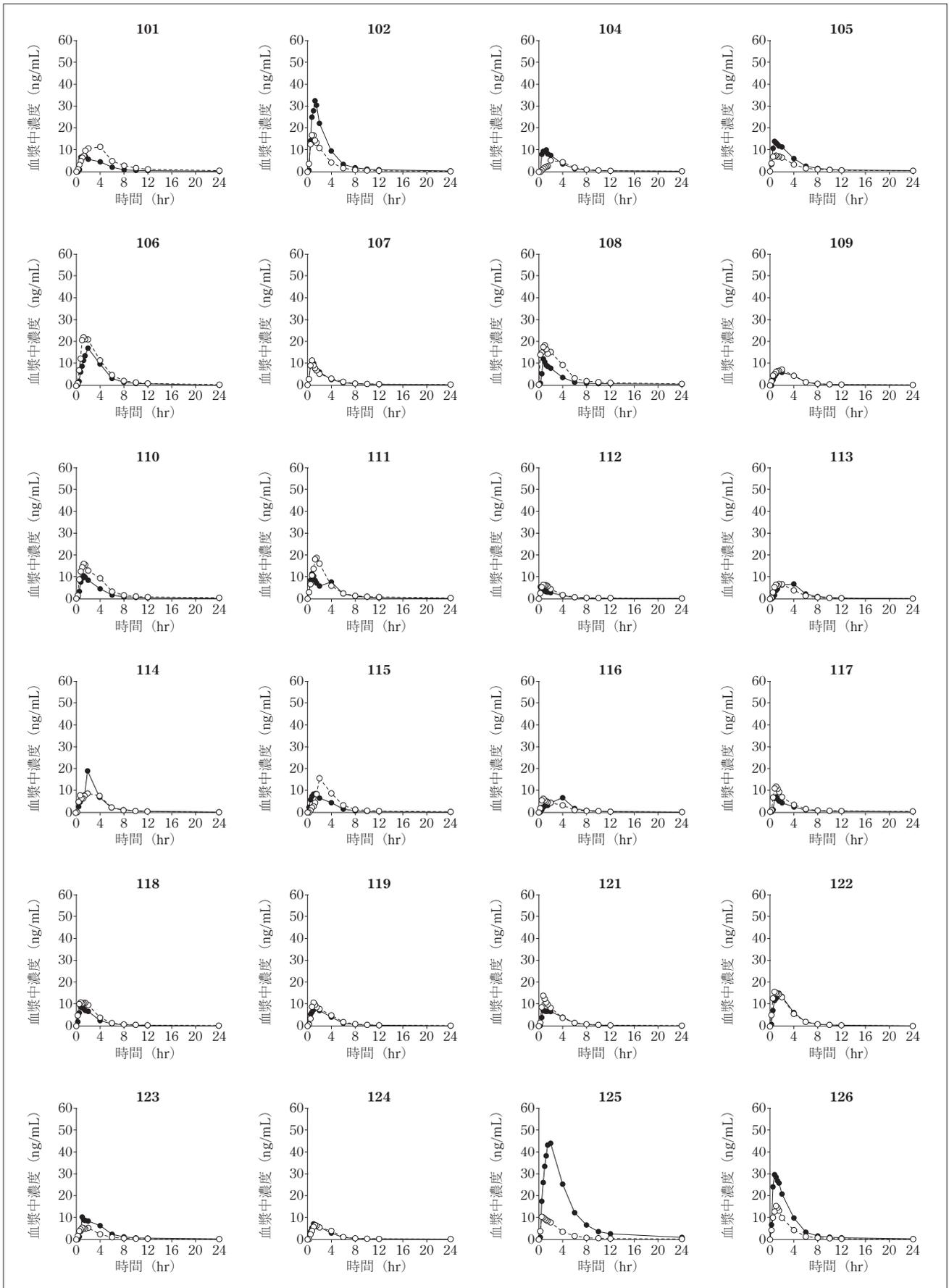


図 3-1 錠 50 mg の試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中ミノドロン酸濃度推移
 (—○—: 試験製剤, —●—: 標準製剤) —各被験者別 (101, 102, 104 ~ 119, 121 ~ 126) —

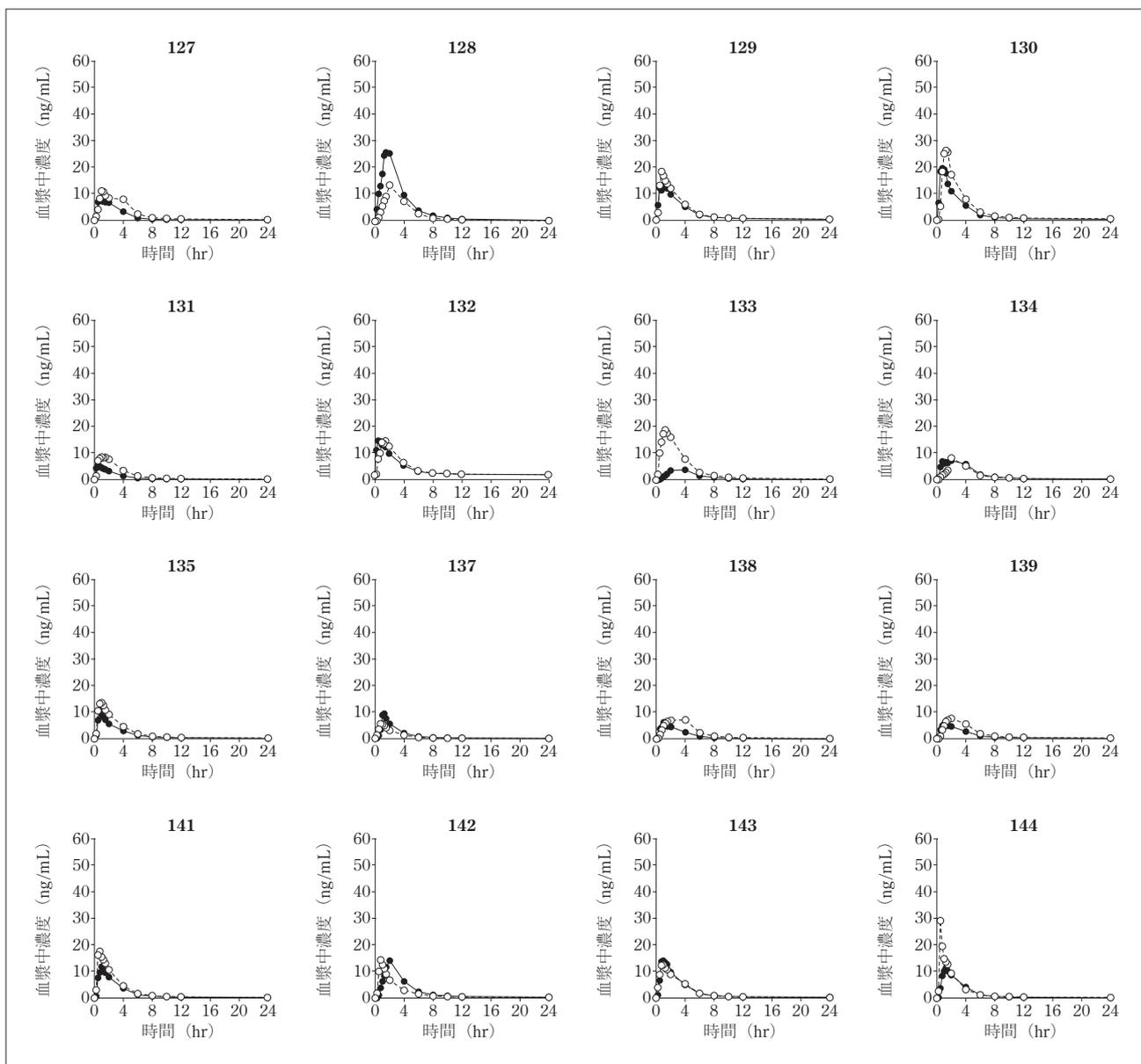


図3-2 錠50 mgの試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中ミノドロン酸濃度推移
 (—○—：試験製剤，—●—：標準製剤) —各被験者別 (127～135, 137～139, 141～144) —

4. 安全性の評価

A. 錠1 mg

治験薬が投与された被験者44例に有害事象は認められなかった。

B. 錠50 mg

ミノドロン酸錠50 mg「トーワ」投与の42例中2例(7件)，ポノテオ®錠50 mg投与の42例中1例(1件)に有害事象が認められた。これらは，ミノドロン酸錠50 mg「トーワ」投与の好中球増加(2件)，リンパ球減少(2件)，頭重感(1件)，けん怠感(1件)，白血球数増加(1件)およびポノ

テオ®錠50 mg投与の胆石症(1件)で，すべて治験薬との因果関係が否定された。胆石症(1件)以外は処置することなく回復しており臨床上問題はないと判断された。胆石症(1件)については重篤な有害事象と判定され，処置(手術，投薬)により回復が確認され臨床上問題はないと判断された。有害事象の一覧を表15に示す。

IV. 考察および結論

ミノドロン酸錠1 mg「トーワ」とポノテオ®錠1 mgおよびミノドロン酸錠50 mg「トーワ」とポノ

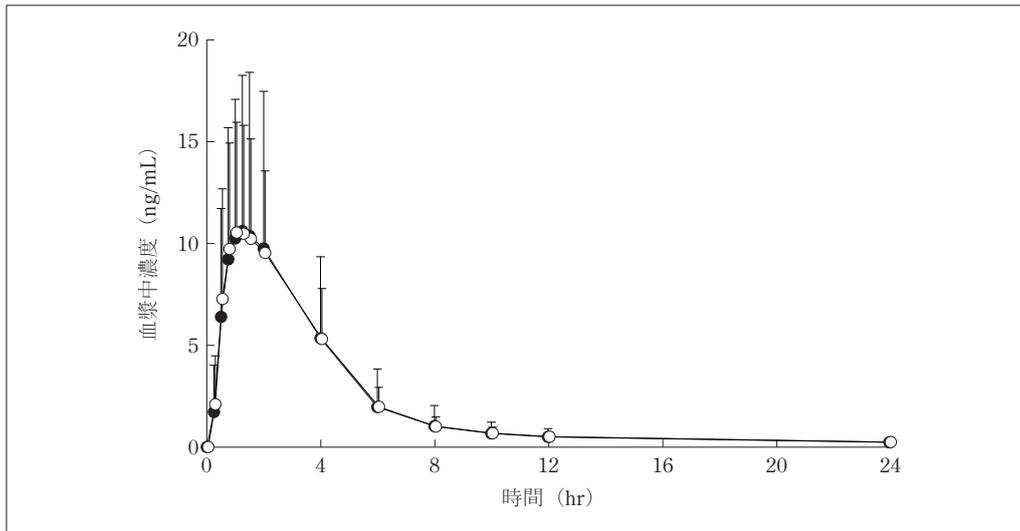


図 4 錠 50 mg の試験製剤および標準製剤の血漿中ミノドロン酸平均濃度推移 (n = 40, 平均値 + 標準偏差, --○-- : 試験製剤, —●— : 標準製剤)

表 12 錠 50 mg の試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータ

項目	試験製剤	標準製剤
Cmax (ng/mL)	12.596 ± 5.7062	12.396 ± 8.1886
AUC _t (ng・hr/mL)	48.7 ± 18.8	48.5 ± 35.6
tmax (hr)	1.300 ± 0.779	1.338 ± 0.884
AUC _∞ (ng・hr/mL)	52.4 ± 20.7	52.1 ± 37.4
AUC比 (%)	93.2 ± 2.5	93.0 ± 3.8
kel (/hr)	0.0712 ± 0.0148	0.0806 ± 0.0567
t _{1/2} (hr)	10.14 ± 2.25	10.48 ± 3.65
MRT _t (hr)	4.329 ± 0.534	4.308 ± 0.522

n = 40, 平均値 ± 標準偏差

表 13 生物学的同等性評価パラメータの対数変換値の平均値の差およびその 90%信頼区間

試験	剤形含量	パラメータ	AUC _t	Cmax
A	錠 1 mg	平均値の差	log(0.9093)	log(0.9187)
		90%信頼区間	log(0.8032) ~ log(1.0294)	log(0.7925) ~ log(1.0650)
B	錠 50 mg	平均値の差	log(1.0912)	log(1.0732)
		90%信頼区間	log(0.9467) ~ log(1.2577)	log(0.9256) ~ log(1.2442)

表 14 参考パラメータの平均値の差および平均値の検定結果

試験	剤形含量	パラメータ	AUC _∞	MRT _t	kel	tmax
A	錠 1 mg	平均値の差	log(0.9429)	log(1.0075)	log(0.9387)	- 0.0312
		平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
B	錠 50 mg	平均値の差	log(1.0892)	log(1.0045)	log(0.9788)	- 0.0280
		平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S. : 有意差なし

表 15 有害事象の一覧

試験	剤形含量	投与薬剤	被検者 番号	有害事象名	程度	重篤性	因果関係
B	錠 50 mg	ミノドロン酸錠 50 mg 「トール」	136	頭重感 好中球増加 リンパ球減少 白血球数増加	軽度 軽度 軽度 軽度	非重篤 非重篤 非重篤 非重篤	関連なし 関連なし 関連なし 関連なし
			140	けん怠感 好中球増加 リンパ球減少	軽度 軽度 軽度	非重篤 非重篤 非重篤	関連なし 関連なし 関連なし
		ポノテオ [®] 錠 50 mg	120	胆石症	高度	重篤	関連なし

テオ[®]錠 50 mg の生物学的同等性を評価するため、同等性試験ガイドラインに従い、錠 1 mg においては日本人健康成人男性、錠 50 mg では日本人閉経後健康女性に 2 剤 2 期のクロスオーバー法で単回経口投与したところ、生物学的同等性評価パラメータはいずれも生物学的同等性の判定基準に適合した。安全性においては、錠 1 mg では有害事象は認められなかった。錠 50 mg において有害事象が認められたが臨床上問題ないと判断された。したがって、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり、治療学的な同等性の保証もできると考えられた。

参 考 文 献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版，ライフサイエンス出版株式会社，第 1 版第 1 刷発行 2015 年 7 月 10 日。
- 2) 萩野 浩：骨粗鬆症治療の現状と展望：2. 骨粗鬆症の薬物療法 PROGRESS IN MEDICINE 37: 15-19, 2017.
- 3) 高田 潤一：骨粗鬆症 update—リハビリテーションととも—：II. 骨粗鬆症に対する薬物療法：ビスホスホネートによる骨粗鬆症治療，MB Med Reha 195：47-52, 2016.
- 4) 松本 浩，他：連載 薬剤師による処方支援 10 骨粗鬆症治療における薬剤師の役割—ビスフォスフォネート製剤の服用継続に向けて—（総説），医薬ジャーナル 40：2781-7, 2004.
- 5) ポノテオ[®]錠 1 mg の医薬品添付文書〔2016 年 5 月改訂（第 11 版）〕（アステラス製薬株式会社）。
- 6) ポノテオ[®]錠 50 mg の医薬品添付文書〔2016 年 5 月改訂（第 8 版）〕（アステラス製薬株式会社）。
- 7) 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 医薬審発第 786 号，平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号，平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号にて一部改正）〕。
- 8) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令〔平成 9 年 3 月 27 日 厚生省令第 28 号（平成 15 年 6 月 12 日 厚生労働省令第 106 号，平成 16 年 12 月 21 日 厚生労働省令第 172 号，平成 18 年 3 月 31 日 厚生労働省令第 72 号，平成 20 年 2 月 29 日 厚生労働省令第 24 号，平成 24 年 12 月 28 日 厚生労働省令第 161 号にて一部改正）〕。