



メマンチン塩酸塩錠 20 mg 「トーフ」 および メマンチン塩酸塩 OD 錠 20 mg 「トーフ」 の 日本人健康成人男性における生物学的同等性試験

信岡史将¹⁾／金丸 裕²⁾／松田 築³⁾／藤本政弥³⁾／小池佳代³⁾／室田昌美³⁾

Bioequivalence study of MEMANTINE HYDROCHLORIDE TABLETS 20 mg “TOWA” and MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS 20 mg “TOWA” in healthy Japanese adult male volunteers

Fumimasa NOBUOKA, JUNSHINKAI AGE0 MEDICAL CLINIC
Yutaka KANAMARU, JYUNYUUKAI CLINIC SOWANIE

● 要旨

東和薬品株式会社において、メマンチン塩酸塩錠 20 mg 「トーフ」 およびメマンチン塩酸塩 OD 錠 20 mg 「トーフ」 を、メマリー[®]錠 20 mg およびメマリー[®]OD 錠 20 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。

メマンチン塩酸塩錠 20 mg 「トーフ」 を試験製剤、メマリー[®]錠 20 mg を標準製剤として、日本人の健康成人男性志願者を対象に、休薬期間を 22 日間以上とした 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。

また、メマンチン塩酸塩 OD 錠 20 mg 「トーフ」 を試験製剤、メマリー[®]OD 錠 20 mg を標準製剤として、日本人の健康成人男性志願者を対象に、休薬期間を 25 日間以上とした 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、試験製剤、標準製剤それぞれを水なしで服用する水なし服用試験と、試験製剤、標準製剤それぞれを水 150 mL とともに服用する水あり服用試験の 2 試験を実施した。

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、錠 20 mg の試験で AUC_t が log(0.9996) ~ log(1.0309)、C_{max} が log(0.9535) ~ log(1.0537) で、いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。OD 錠 20 mg の水なし服用試験で AUC_t が log(0.9926) ~ log(1.0435)、C_{max} が log(0.9671) ~ log(1.0288)、水あり服用試験では AUC_t が log(0.9792) ~ log(1.0390)、C_{max} が log(0.9670) ~ log(1.0327) で、いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。

治験薬が投与された全被験者に重篤な有害事象は認められなかった。

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、治療学的な同等性を保証できると考えた。

Key words : メマンチン, 生物学的同等性, 健康成人, 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) 医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニック (〒362-0021 埼玉県上尾市原市 3133)

2) 医療法人社団 順裕会 クリニック ソワニエ (〒270-2231 千葉県松戸市稔台 7 丁目 2 番 18 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

メマンチン塩酸塩を含有する製剤は、中等度および高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制に適応をもつ。本邦では、1錠中にメマンチン塩酸塩を5 mg, 10 mg, 20 mg 含有するメモリー[®]錠5 mg, 10 mg, 20 mg およびメモリー[®]OD錠5 mg, 10 mg, 20 mg が、第一三共株式会社から製造販売されている¹⁾。

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メマンチン塩酸塩錠5 mg, 10 mg, 20 mg 「トーワ」およびメマンチン塩酸塩 OD錠5 mg, 10 mg, 20 mg 「トーワ」が開発された。

メマンチン塩酸塩錠20 mg 「トーワ」およびメマンチン塩酸塩 OD錠20 mg 「トーワ」について、メモリー[®]錠20 mg あるいはメモリー[®]OD錠20 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²⁾ (以下、「同等性試験ガイドライン」と略す) に準じて、日本人の健康成人男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。なお、メマンチン塩酸塩 OD錠5 mg, 10 mg, 20 mg 「トーワ」は RACTAB 技術³⁾ を用いて開発された口腔内崩壊錠である。認知症高齢者の在宅介護で、服薬介助は介護負担感をもたらすことが報告されており、服用させやすい剤形として「口腔内崩壊錠」に対する期待度が高いことが報告されている⁴⁾。これらのことを踏まえ、メマンチン塩酸塩 OD錠5 mg, 10 mg, 20 mg 「トーワ」は、適度な強度をもち、有効成分の苦味および取れん性を抑制しつつ良好な崩壊性を有し、取り扱

いやすく飲みやすい製剤を目指して開発された製剤である。

なお、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に関する基準⁵⁾ (GCP) を遵守して実施した。

I. 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、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。

II. 生物学的同等性試験の方法

1. 被験者

日本人の健康成人男性志願者に対し、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2に示す。

2. 試験デザイン

試験デザインを表3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期の薬物動態用最終採血から第II

表1 治験薬の概略

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
錠 20 mg	試験製剤	メマンチン塩酸塩錠 20 mg 「トーワ」	東和薬品株式会社	MMT-302	1錠中にメマンチン塩酸塩を 20 mg 含有する
	標準製剤	メモリー [®] 錠 20 mg	第一三共株式会社	ZLA0172	
OD錠 20 mg	試験製剤	メマンチン塩酸塩 OD錠 20 mg 「トーワ」	東和薬品株式会社	MMTD-305	1錠中にメマンチン塩酸塩を 20 mg 含有する
	標準製剤	メモリー [®] OD錠 20 mg	第一三共株式会社	RZA0097	

表2 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、安静時）、体温（腋窩）、心電図（12誘導心電図）〕
臨床検査	血液学検査〔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（Baso, Eosino, Neutro, Lympho, Mono） ^{***} 、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） ^{***} 、 γ -GT（ γ -GTP）、ALP、LD（LDH）、CK（CPK） ^{***} 、総コレステロール、中性脂肪、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、カリウム、クロール、血糖〕、尿検査〔蛋白定性、糖定性、ウロビリノーゲン、比重、反応（pH）、潜血反応〕、免疫学検査 [*] 〔梅毒（TPHA法、RPR法）、HBs抗原、HCV抗体、HIV抗原・抗体〕

^{*}：スクリーニング検査時のみ実施

^{***}：入所時に実施した項目

表3 試験デザイン

剤形 含量	例数	第I期	休薬期間	第II期
錠 20 mg	6例	標準製剤	22日間以上	試験製剤
	6例	試験製剤		標準製剤
OD錠 20 mg [*]	6例	標準製剤	25日間以上	試験製剤
	6例	試験製剤		標準製剤

^{*}：水なし服用試験、水あり服用試験とも同一デザイン

期の治験薬投与までを休薬期間として、錠 20 mg の試験では 22 日間以上、OD 錠 20 mg の試験では 25 日間以上で設定した。なお、OD 錠 20 mg においては試験製剤、標準製剤それぞれを水なしで服用する水なし服用試験と、試験製剤、標準製剤それぞれを水とともに服用する水あり服用試験の 2 試験を実施した。

3. 被験者の管理および試験スケジュール

各被験者は投与前日より、治験薬投与後 72 時間の諸検査終了時まで、錠 20 mg の試験は医療法人社団 順信会 板橋メディカルクリニック、OD 錠 20 mg の試験は医療法人社団 順裕会 クリニック ソワニエにおいて管理された。

第 I 期および第 II 期とも入所期間中は表 2 の検査項目を表 4 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を禁止し、各期治験薬投与 1 週間前から退所後 1 週間までは他の薬剤の使用を禁止した。

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 錠を投与した。なお、錠 20 mg の試験では水 150 mL とともに投与した。OD 錠 20 mg の水なし服用試験では水なしで投与、水あり服用試験では水 150 mL とともに投与した。

5. 採血方法および血漿の処理

薬物動態用の採血は投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、7、9、12、24、48 および 72 時間の計 14 回とした。採血後、速やかに 4℃、3000 rpm で 10 分以上遠心分離して血漿を保存容器に分取し、濃度測定に用いるまで -20℃以下で凍結遮光保存した。

6. 血漿中メマンチン濃度の測定

血漿中メマンチン濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリーを用いて東和薬品株式会社で測定した。本測定の定量下限値

表4 試験スケジュール

試験日	投与後時間		治験薬投与(★) 薬物動態用採血(○)	食事	自覚症状・他覚所見	診察・体温	血圧・脈拍	心電図	臨床検査
	hr	min							
前日	> - 10			○					○
									○
1日目	0	00	★						
		30	○						
	1	00	○						
	2	00	○						
	3	00	○						
	4	00	○	○					
	5	00	○			○	○		
	6	00	○						
	7	00	○						
	・								
	9	00	○						
	10	00		○					
	・								
	12	00	○						
2日目	24	00	○			○	○		
	28	00		○					
	34	00		○					
3日目	48	00	○			○	○		
	52	00		○					
	58	00		○					
4日目	72	00	○			○	○	○	○

投与時刻：9時00分

表5 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, Cmax)	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。
参考パラメータ (AUC $_{\infty}$, tmax, MRT $_i$, 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6 評価対象例および被験者背景一覧

剤形 含量	投与方法	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**
錠 20 mg	水あり	12	1	11	20 ~ 35	157.6 ~ 184.2	53.3 ~ 73.7	19.3 ~ 23.6
OD 錠 20 mg	水なし	12	0	12	20 ~ 36	162.4 ~ 179.5	55.5 ~ 77.3	19.6 ~ 24.6
	水あり	12	1	11	21 ~ 39	168.1 ~ 184.1	56.4 ~ 74.4	19.3 ~ 22.8

*: 治験薬投与被験者数を対象にしている。

は 0.1000 ng/mL であり、定量下限値に満たないものはその血漿中濃度を 0.0000 ng/mL として取り扱った。

7. 薬物動態解析

試験製剤および標準製剤それぞれについて、最高血漿中濃度 (Cmax) および最高血漿中濃度到達時間 (tmax) 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 $_i$) 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 $_{\infty}$) 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 エクシケア (現・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の生物学的同等性評価パラメータである AUC $_t$ および Cmax 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 $_{\infty}$, MRT $_i$ および kel は対数変換値, tmax 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 5 の基準を用いて判定した。なお、参考パラメータは、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 6 の通りであった。

錠 20 mg の試験では、1 例 (被験者番号 102) が有害事象のため、治験責任医師の判断により治験中止となった。試験を完了した 11 例を同等性の評価対象とした。

OD 錠 20 mg の水なし服用試験では、投与した全被験者に中止・脱落はなかったため、12 例を同等性および安全性の評価対象とした。また、水あり服用試験では、1 例 (被験者番号 410) 第 I 期退所後に本試験からの離脱を希望したため脱落した試験を完了した 11 例を同等性の評価対象とした。なお、安全性の評価は投与した全被験者を対象とした。

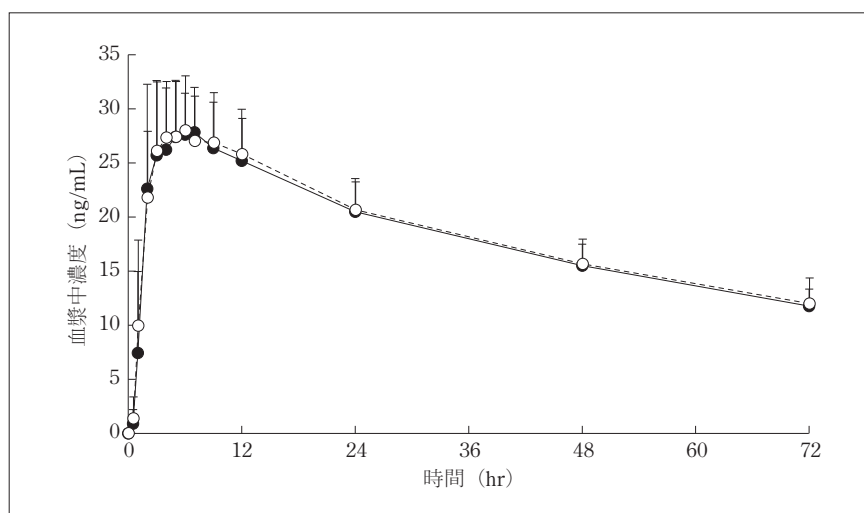


図1 錠20 mgの試験製剤および標準製剤の血漿中メマンチン平均濃度推移
(n = 11, 平均値 + 標準偏差, ○: 試験製剤, ●: 標準製剤)

表7 錠20 mgの薬物動態パラメータ

項目	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	1333 ± 166	1315 ± 172
C _{max} (ng/mL)	30.04892 ± 5.20267	30.14200 ± 5.93471
t _{max} (hr)	6.00 ± 3.41	4.82 ± 1.89
t _{1/2} (hr)	65.8 ± 26.0	66.7 ± 28.7
AUC _∞ (ng・hr/mL)	2520 ± 704	2468 ± 540
MRT _t (hr)	30.84 ± 1.53	30.94 ± 1.57
kel (/hr)	0.01171 ± 0.00347	0.01166 ± 0.00351

n = 11, 平均値 ± 標準偏差

2. 血漿中メマンチン濃度の解析結果

A. 錠20 mg

被験者11例を解析対象とし、各被験者の血漿中メマンチン濃度推移を付図1に、その平均濃度推移を図1に示す。また、薬物動態パラメータを表7に示す。

B. OD錠20 mg (水なし服用試験)

被験者12例を解析対象とし、各被験者の血漿中メマンチン濃度推移を付図2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8に示す。

C. OD錠20 mg (水あり服用試験)

被験者11例を解析対象とし、各被験者の血漿中メマンチン濃度推移を付図3に、その平均濃度推移を図3に示す。また、薬物動態パラメータを表9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10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11に示す。

生物学的同等性評価パラメータのAUC_tおよびC_{max}において、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)の範囲内であった。

なお、参考パラメータであるAUC_∞、MRT_t、kelおよびt_{max}の検定の結果、いずれ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、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定された。

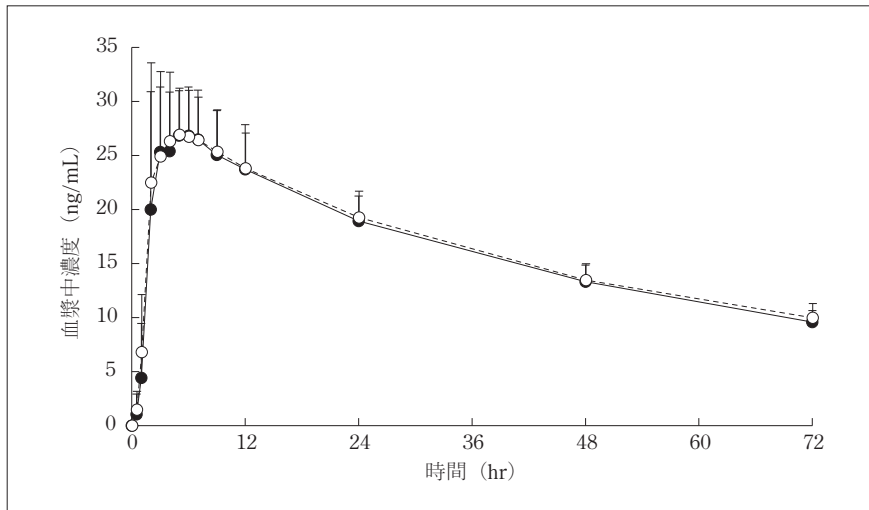


図2 OD錠20 mg (水なし服用試験)の試験製剤および標準製剤の血漿中メマンチン平均濃度推移 (n = 12, 平均値 + 標準偏差, ○ : 試験製剤, ● : 標準製剤)

表8 OD錠20 mg (水なし服用試験)の薬物動態パラメータ

項目	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	1205 ± 152	1184 ± 152
C _{max} (ng/mL)	28.66138 ± 5.95638	28.70334 ± 5.68733
t _{max} (hr)	4.58 ± 1.56	4.67 ± 1.67
t _{1/2} (hr)	51.00 ± 8.42	49.80 ± 10.09
AUC _∞ (ng・hr/mL)	1945 ± 271	1879 ± 260
MRT _t (hr)	29.92 ± 1.19	29.89 ± 1.09
kel (/hr)	0.01387 ± 0.00182	0.01431 ± 0.00214

n = 12, 平均値 ± 標準偏差

4. 安全性の評価

A. 錠20 mg

メマリー®錠20 mg群で12例中1例(3件)に有害事象が認められた。これらは、白血球数増加(1件), 好中球増加(1件), リンパ球減少(1件)で, すべて治験薬との因果関係が否定された。いずれも処置することなく回復しており臨床問題はないと判断された。メマンチン塩酸塩錠20 mg「トローワ」群に有害事象は認められなかった。有害事象の一覧を表12に示す。

B. OD錠20 mg

水なし服用試験, 水あり服用試験とも治験薬が投与された被験者12例に有害事象は認められなかった。

IV. 服用感アンケートおよび崩壊時間測定

1. 対象および方法

OD錠20 mgの水なし服用試験において, 治験薬が投与された被験者を対象として, 治験薬の服用感に関するアンケート調査および口腔内崩壊錠の崩壊時間測定を実施した。アンケートの調査項目については表13の5項目とし, それぞれについて Visual Analogue Scale (VAS)を用いた方法と選択方式の回答の二通りとした。VASでは長さ100 mmの直線を用い, 例えば「飲みやすさ」の場合, 線の左端を「飲みにくい(0)」, 右端を「飲みやすい(100)」として, 服用時に感じた印象がどのあたりに位置するかを, 直線に交差する線として被験者が記入した。この交点と直線の左端との距離をVASスコアとして測定し, その平均値および標準偏差を求めた。崩壊時間測定は, 口腔内に治験薬を入れてから

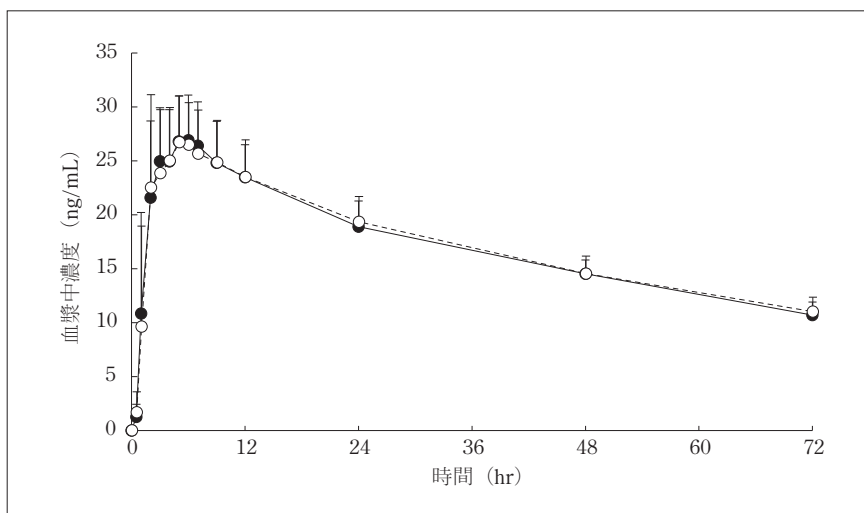


図3 OD錠20mg(水あり服用試験)の試験製剤および標準製剤の血漿中メマンチン平均濃度推移 (n = 11, 平均値 + 標準偏差, ○ : 試験製剤, ● : 標準製剤)

表9 OD錠20mg(水あり服用試験)の薬物動態パラメータ

項目	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	1239 ± 151	1229 ± 125
C _{max} (ng/mL)	28.23968 ± 4.81920	28.21006 ± 4.23891
t _{max} (hr)	4.18 ± 1.66	5.45 ± 2.84
t _{1/2} (hr)	61.3 ± 15.2	62.9 ± 26.1
AUC _∞ (ng・hr/mL)	2227 ± 338	2223 ± 494
MRT _t (hr)	30.82 ± 1.38	30.67 ± 1.37
kel (/hr)	0.01187 ± 0.00257	0.01207 ± 0.00299

n = 11, 平均値 ± 標準偏差

表10 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

剤形 含量	投与方法	パラメータ	AUC _t	C _{max}
錠 20mg	水あり	平均値の差	log(1.0151)	log(1.0024)
		90%信頼区間	log(0.9996) ~ log(1.0309)	log(0.9535) ~ log(1.0537)
OD錠 20mg	水なし	平均値の差	log(1.0177)	log(0.9975)
	90%信頼区間	log(0.9926) ~ log(1.0435)	log(0.9671) ~ log(1.0288)	
OD錠 20mg	水あり	平均値の差	log(1.0086)	log(0.9993)
		90%信頼区間	log(0.9792) ~ log(1.0390)	log(0.9670) ~ log(1.0327)

表11 参考パラメータの平均値の差および平均値の検定結果

剤形 含量	投与方法	パラメータ	AUC _∞	MRT _t	kel	t _{max}
錠 20mg	水あり	平均値の差	log(0.9972)	log(0.9946)	log(1.0250)	0.2405
		平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
OD錠 20mg	水なし	平均値の差	log(1.0349)	log(1.0011)	log(0.9722)	-0.0179
	平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	
OD錠 20mg	水あり	平均値の差	log(1.0080)	log(1.0046)	log(1.0051)	-0.2274
		平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S. : 有意差なし (α = 0.05)

表 12 錠 20 mg の有害事象の一覧

		メマンチン塩酸塩錠 20 mg 「トーワ」	メマリー®錠 20 mg
安全性評価例数 (例)		12	12
有害事象発現例数 (例)		0	1
発現率 (%)		0	8.3
発現件数 (件)		0	3
有害事象名 (件)	白血球数増加	—	1
	好中球増加	—	1
	リンパ球減少	—	1

表 13 服用感アンケートの調査項目

調査項目	VAS (0 ~ 100)	選択方式の回答
飲みやすさ	飲みにくい~飲みやすい	
崩壊時の味	悪い~良い	苦み: 感じない, わずかに苦い, 苦い, 苦すぎる 甘み: 感じない, わずかに甘い, 甘い, 甘すぎる 清涼感: 感じない, わずかにある, ある, 強い
服用後の後味	悪い~良い	苦み: 感じない, わずかに苦い, 苦い, 苦すぎる 甘み: 感じない, わずかに甘い, 甘い, 甘すぎる 清涼感: 感じない, わずかにある, ある, 強い
ざらつき感	気になる~気にならない	違和感なく飲み込める, 粉っぽい, 舌ざわりが悪い, 喉につまる感じ, その他
崩壊性	悪い~良い	すぐ崩れる, 崩れやすい, やや崩れにくい, なかなか崩れない

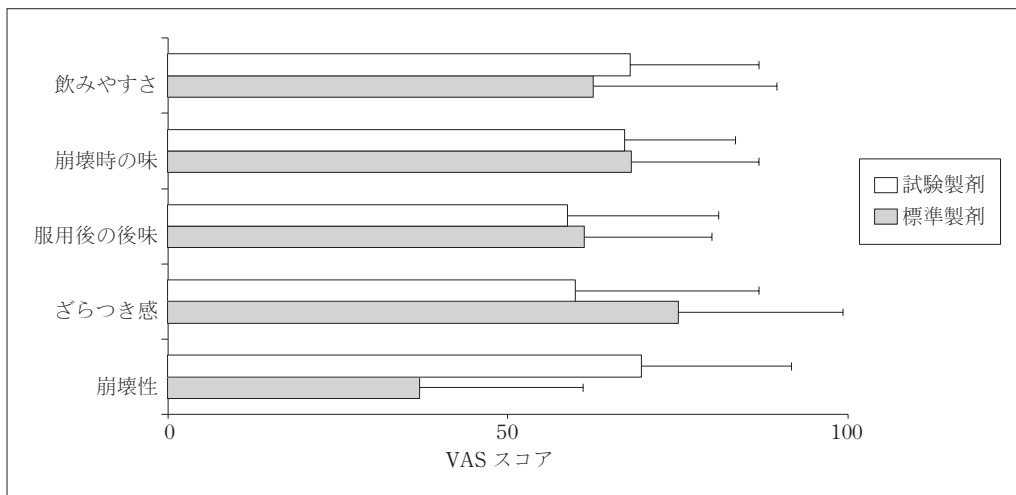


図 4 服用感アンケート集計結果 (VAS, n = 12, 平均値 + 標準偏差)

崩壊するまでの時間を測定した。

2. アンケート結果

服用感アンケートの VAS スコアの集計結果を図 4 に、選択方式の集計結果 (一部重複回答, 未回答あり) を図 5 に示す。VAS による調査では、崩壊

性を除く全ての項目で試験製剤および標準製剤ともにそのスコアの平均値がおおむね 50 以上であった。崩壊性については、試験製剤においてのみ平均値は 50 以上であった。また、選択方式による調査では、崩壊時の味は、試験製剤および標準製剤とも

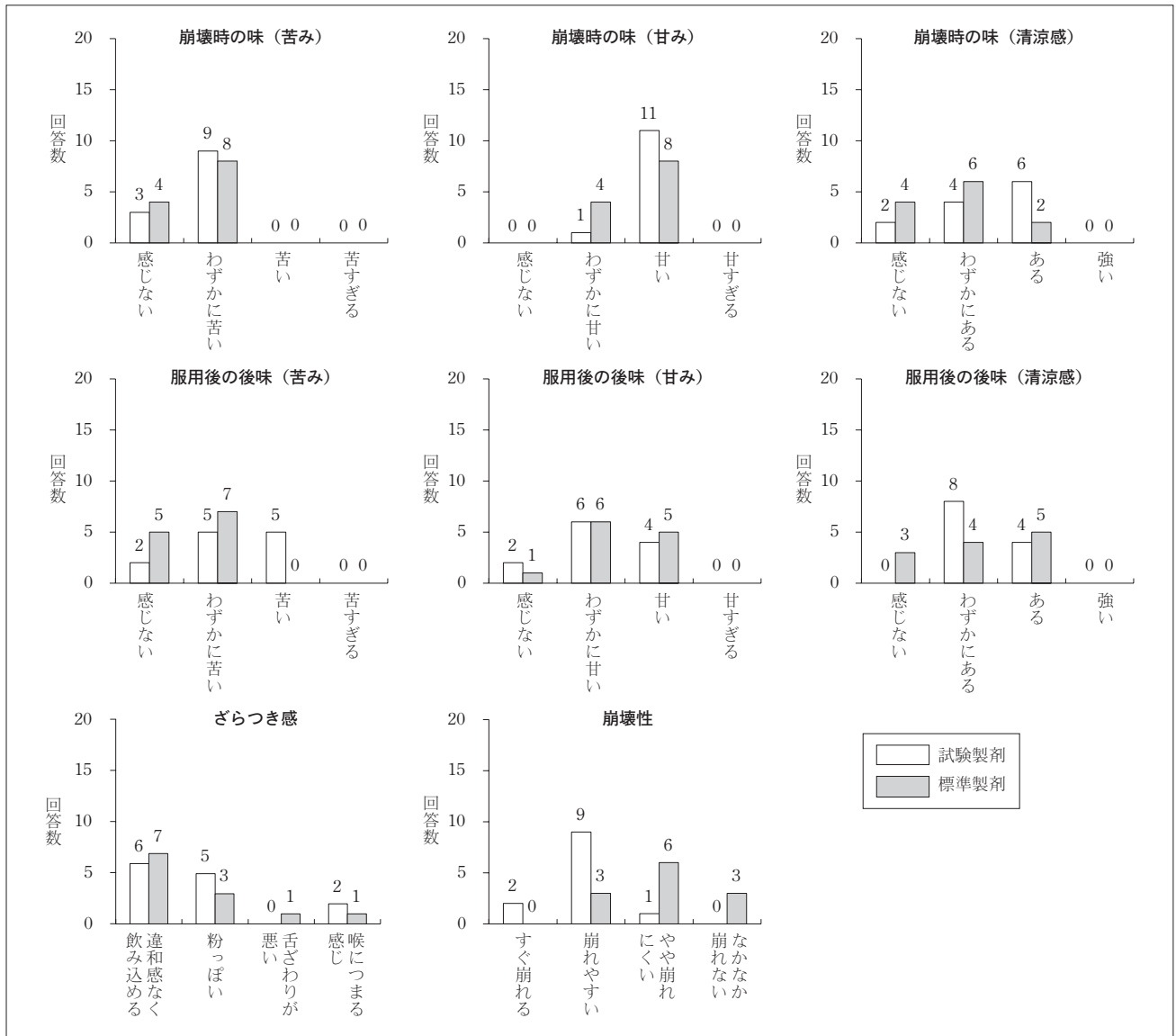


図5 服用感アンケート集計結果 (選択方式)

に苦みは「わずかに苦い」、甘みは「甘い」との回答が多かった。服用後の後味は、試験製剤および標準製剤ともに苦みは「わずかに苦い」、甘みは「わずかに甘い」との回答が多かった。ざらつき感は、両製剤とも同様の傾向を示し、崩壊性は、試験製剤で「崩れやすい」との回答が多かった。

3. 崩壊時間測定結果

崩壊時間測定の結果を図6に示す。崩壊時間の平均値は試験製剤が12.6秒、標準製剤が23.8秒であった。

V. 考察および結論

メマンチン塩酸塩錠 20 mg 「トーワ」とメモリー®錠 20 mg およびメマンチン塩酸塩 OD 錠 20

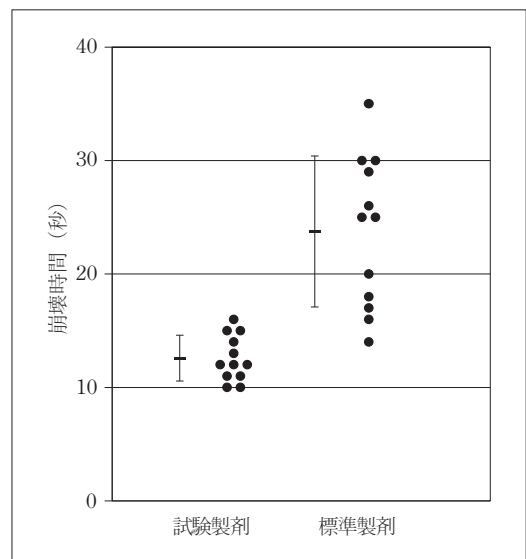


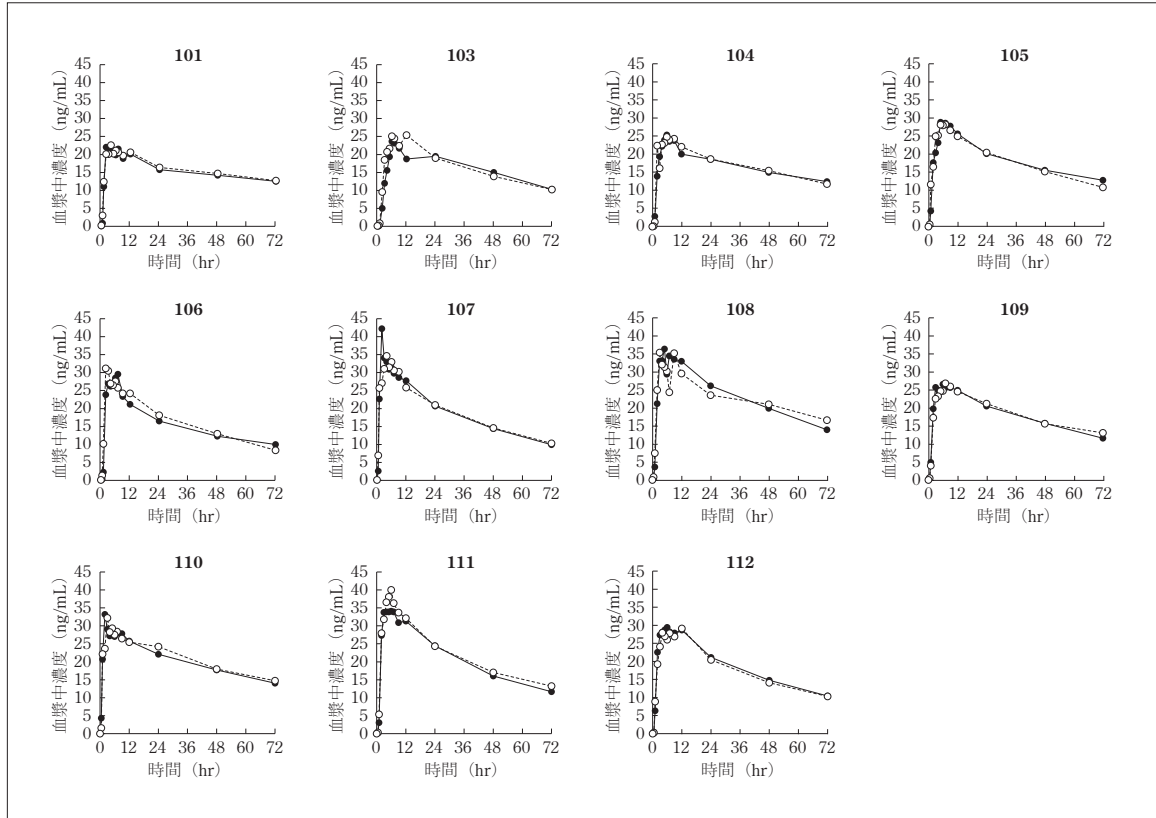
図6 崩壊時間測定結果 (n = 12)

mg「トーワ」とメモリー[®]OD錠20mg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日本人の健康成人男性に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、試験製剤および標準製剤において認められた有害事象はすべて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、治療学的な同等性を保証できると考えた。

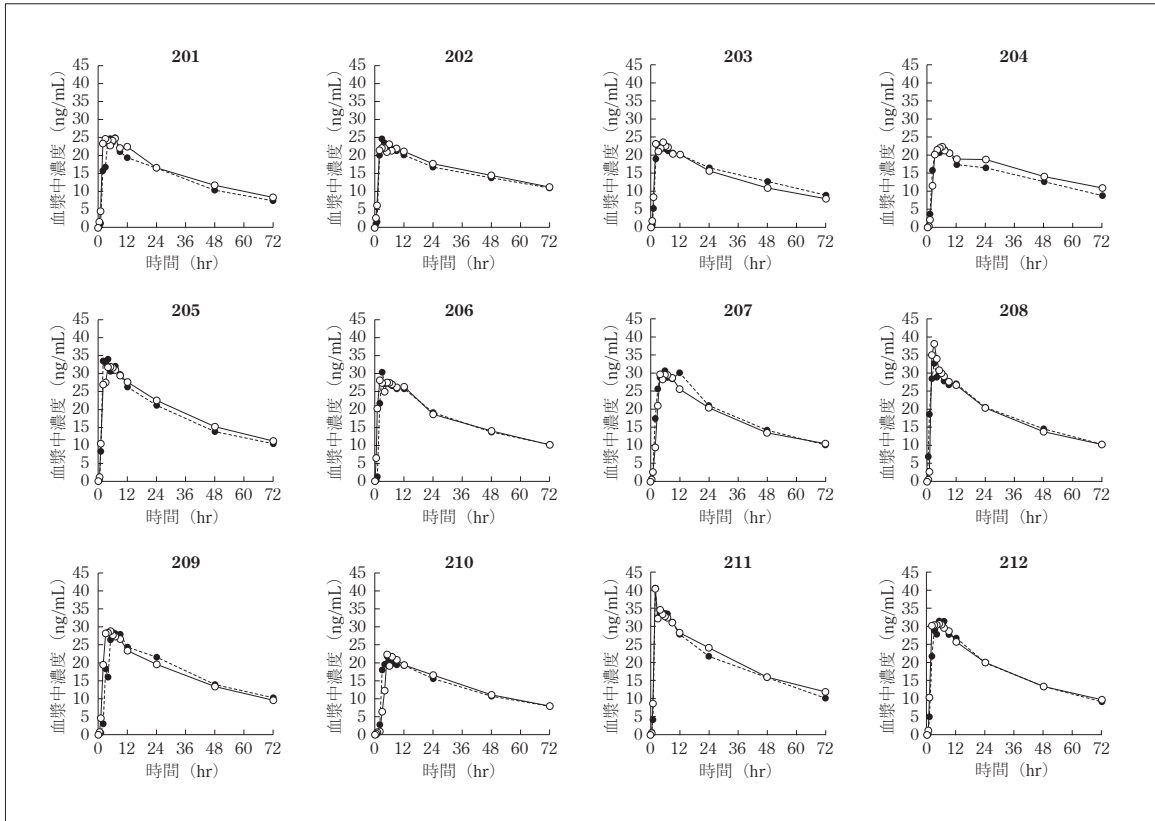
また、メマンチンOD錠20mg「トーワ」は、服用感アンケートの結果で違和感なく飲み込めるとの結果が得られた。このことから、メマンチンOD錠20mg「トーワ」は、飲みやすさを目指した製剤で、患者のアドヒアランスの向上に貢献できると考えられた。

参 考 文 献

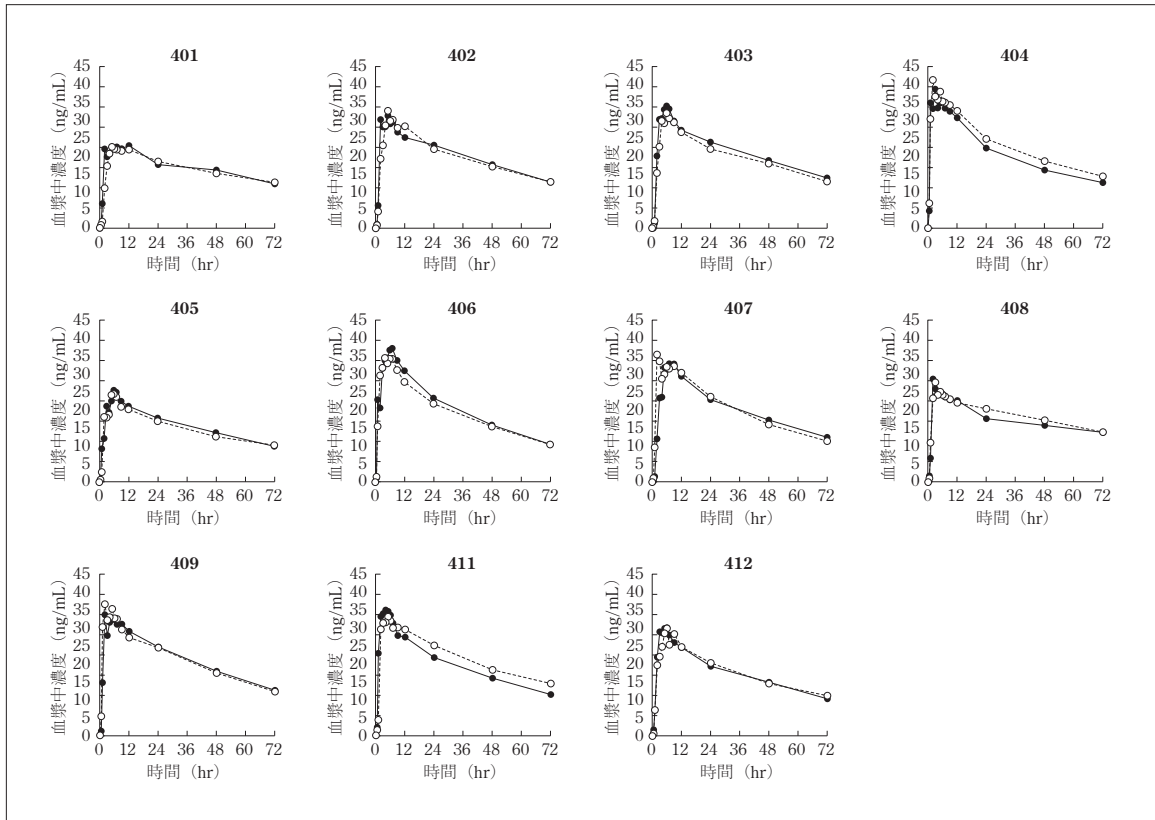
- 1) メマリー錠5mg, メマリー錠10mg, メマリー錠20mg, メマリーOD錠5mg, メマリーOD錠10mgおよびメモリーOD錠20mgの医薬品添付文書〔2017年4月改訂(第12版)〕(第一三共株式会社)
- 2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日医薬審第487号(平成13年5月31日医薬審発第786号,平成18年11月24日薬食審査発第1124004号,平成24年2月29日薬食審査発0229第10号にて一部改正)。
- 3) 奥田 豊: RACTAB[®]技術を活用したOD錠の製剤設計. 薬剤学 71: 21-25, 2011.
- 4) 今井幸充: 痴呆性高齢者の在宅服薬管理と介護負担の関連について. 治療 87: 433-442, 2005.
- 5) 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,平成28年1月22日厚生労働省令第9号にて一部改正)〕.



付図1 錠20mgの試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中メマンチン濃度推移
(○: 試験製剤, ●: 標準製剤)



付図2 OD錠20mg(水なし服用試験)の試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中メマンチン濃度推移 (○:試験製剤, ●:標準製剤)



付図3 OD錠20mg(水あり服用試験)の試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中メマンチン濃度推移 (○:試験製剤, ●:標準製剤)