

ロラタジン錠10mg「TCK」の生物学的同等性試験

—ロラタジン錠10mg「TCK」とクラリチン®錠10mgの比較—

辰巳化学株式会社
第一研究所

要 旨

ロラタジン錠10mg「TCK」(試験製剤)とクラリチン®錠10mg(標準製剤)の生物学的同等性を検討するため、健康成人男子に2剤2期のクロスオーバー法で経口投与した。血漿中ロラタジン濃度から求めたAUC_tとC_{max}を指標として両製剤のバイオアベイラビリティを比較したところ、試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC_tについては「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準範囲内であったが、C_{max}については基準範囲外であった。試験製剤および標準製剤の溶出挙動が「類似」であり、C_{max}の対数値の平均値の差は基準範囲内であった。従って、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

緒 言

ロラタジン製剤はアレルギー性疾患治療薬として望ましい性質である効果の持続性と選択的ヒスタミンH₁受容体拮抗作用を有し、通年性・季節性アレルギー性鼻炎、蕁麻疹等のアレルギー性皮膚疾患の患者に対して、これまで世界で約4億人の患者に処方され、2007年現在110ヵ国以上で販売されている。

今回、ロラタジン錠10mg「TCK」(以下、「試験製剤」と記載)とクラリチン®錠10mg(以下、「標準製剤」と記載)の生物学的同等性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾(以下、「同等性試験ガイドライン」と記載)に従い、日本人健康成人男子を対象として、絶食時に経口投与し、血漿中のロラタジンの濃度推移から両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。

本試験はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、かつ薬事法第14条第3項および第80条の2、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(厚生省令第28号：平成9年3月27日)および各該省令に関する通知(以下、省令および通知を併せて「GCP省令等」という)に従って実施された。

． 治験薬および治験方法

1． 治験薬

試験製剤は辰巳化学(株)で治験薬GMPに準拠して、実生産ロットの1/10以上のスケールで製造されたロットを使用した。標準製剤は、市販製剤の3ロットを同等性試験ガイドラインに従って溶出試験を行い、ロット間で溶出性の差がもっとも大きくなる条件において、中間の溶出性を示したロットを使用した。また、同等性試験ガイドラインに従って試験製剤と標準製剤の溶出試験を実施した結果、両製剤の溶出挙動はすべての条件で同等であった。試験に用いた治験薬を表1に示した。

2． 被験者

健康成人男子志願者に対し事前検診を行い、選択・除外基準より参加が適当と判断された20名を被験者とした。被験者の年齢は20～34歳、BMIは18.9～24.1であった。被験者には事前に試験の目的および内容(被験者の制限事項等を含む)について十分な説明を行い、文書による同意を得た。

被験者は、投与前日より宮脇整形外科医院に入院し、投与後2日目に、検査結果の確認後帰宅させた。試験薬投与投与10時間前から投与後4時間まで絶食とし、以後各期の終了時まで各被験者の食事内容は同一とした。また、第1期および第2期は同一内容の食事とした。投薬3日前から退院までアルコール飲料、グレープフルーツ、健康食品の摂取を禁止した。入院中はカフェイン含有食品及びたばこの摂取を禁止した。ただし、水の摂取は試験薬投与から投与後4時間までは投与時の水以外禁止とし、それ以外の時間については、過度を避け自由とした。

なお、入院期間中下記の観察および検査を行った。

〔観察および検査内容〕

- 1) 自覚症状
- 2) 医師の診察：問診、聴打診
- 3) 生理学的検査：血圧、脈拍数、体温、12誘導心電図
- 4) 血液生化学的検査：AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γ-GTP、総蛋白、総ビリルビン、直接ビリルビン、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、クレアチニン、尿素窒素、総コレステロール、中性脂肪、血糖、尿酸、Na、K、Cl
- 5) 血液学的検査：白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、血小板数、白血球分画
- 6) 尿検査：尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血反応、比重、pH

表 1 治験薬

	試験製剤	標準製剤
名 称	ロラタジン錠10mg「TC K」	クラリチン®錠10mg
製 造 会 社	辰巳化学株式会社	シェリング・プラウ株式会社
ロット番号	ULLB	H041P
成分・含量	錠剤・1錠中ロラタジン10mg含有	

表 2 治験デザイン

群	例数	第 期	休薬期間	第 期
試験製剤先行群	10名	試験製剤	10日間	標準製剤
標準製剤先行群	10名	標準製剤		試験製剤

第 期の投与から第 期の投与までの期間

3. 治験デザイン

被験者20名を無作為に2群に分け、空腹時単回経口投与によるクロスオーバー法で行った。また、休薬期間は10日間とした。治験デザインを表2に示した。

4. 治験薬の投与および採血

治験薬投与前より10時間以上絶食後、被験者の割付に従って試験製剤または標準製剤の1錠（ロラタジン10mg）を水150mLとともに空腹時単回経口投与した。

血漿中薬物濃度測定用の採血は、投与前、投与後0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、4、6、10、および24時間の計11回行った。採血については、前腕静脈より10mLをヘパリンナトリウム加真空採血管を用いて採血し、冷却遠心分離により得られた血漿を分取し、測定まで-20℃以下で凍結保存した。

5. 血漿中ロラタジン濃度の測定

ロラタジンの血漿中濃度はLC/MS/MS法により辰巳化学(株)にて測定した。本定量法の分析法バリデーションの結果、特異性、直線性、真度、精度および安定性のいずれの項目においても良好な結果が得られた。なお、定量限界(0.05 ng/mL)未満の測定値は「0」として解析した。

6. 薬物動態パラメータの算出

生物学的同等性判定のパラメータとして、最終採血時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_t)および最高血漿中濃度(C_{max})を算出した。参考パラメータとして、最高血漿中濃度到達時間(t_{max})、消失速度定数(kel)、無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_{∞})および平均滞留時間(MRT_t)を算出した。

7. 統計解析

統計解析は、同等性試験ガイドラインおよび文献²⁻⁴⁾の方法準じて行った。

AUC_t 、 C_{max} 、 t_{max} 、 kel 、 AUC_{∞} および MRT_t について対数変換し(ただし、 t_{max} は未変換)、分散分析を行った。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同

等であると判定した。

結果

1. 薬物濃度および薬物動態

試験製剤と標準製剤投与後の平均血漿中濃度の時間的推移を図1に、各被験者における血漿中濃度推移を図2および図3に、薬物動態パラメータについては表3に示した。

両製剤とも投与後緩やかに血漿中ロラタジンが上昇し、試験製剤で 1.28 ± 0.38 時間、標準製剤で 1.30 ± 0.34 時間に t_{max} に達した。また、 C_{max} は試験製剤で 4.63 ± 3.99 ng/mL、標準製剤で 5.33 ± 4.63 ng/mLであった。 AUC_t は試験製剤で 18.65 ± 13.37 ng・hr/mL、標準製剤で 18.83 ± 15.35 ng・hr/mLであり、血漿中ロラタジン濃度推移は両製剤ともほぼ同様の推移を示した。

2. バイオアベイラビリティの比較

試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータにおける分散分析表を表4～9に示した。また、得られた AUC_t および C_{max} について試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間を表10に示した。

AUC_t の試験製剤と標準製剤の平均値の差の90%信頼区間は、 AUC_t では $\log(0.94) \sim \log(1.14)$ であり、同等性試験ガイドラインにて規定されている $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。 C_{max} の試験製剤と標準製剤の平均値の差の90%信頼区間は、 AUC_t では $\log(0.77) \sim \log(1.05)$ であり、同等性試験ガイドラインにて規定されている $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲外であったが、本試験の被験者数が20名以上を満たしていること、更に試験製剤および製剤標準製剤の溶出挙動が「類似」であることから、 C_{max} の対数値の平均値の差に着目すると表11に示すとおり $\log(0.90)$ で、ガイドラインの基準である $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であった。

以上より生物学的同等性の判定のパラメータ AUC_t および C_{max} のいずれも同等性判定の範囲に適合し、両剤は生物学的に同等であると判断した。

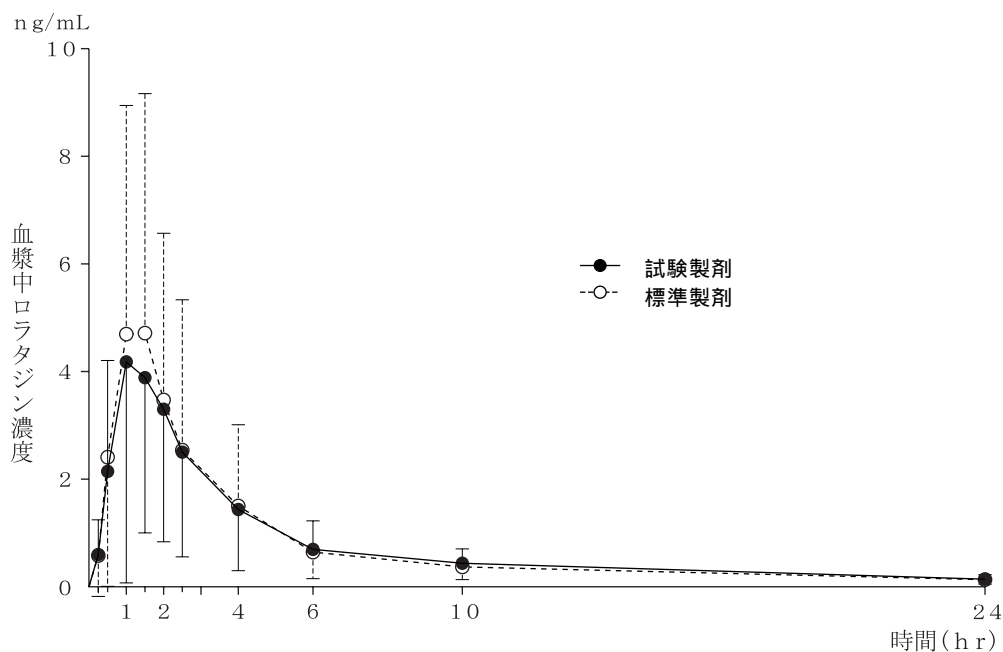


図 1 平均血漿中濃度推移($n = 20$,平均値 $\pm$ 標準偏差)

表 3 薬物動態パラメータ

	試験製剤	標準製剤
AUC_t ($ng \cdot hr/mL$)	18.65 ± 13.37	18.83 ± 15.35
C_{max} (ng/mL)	4.63 ± 3.99	5.33 ± 4.63
t_{max} (hr)	1.28 ± 0.38	1.30 ± 0.34
kel (hr^{-1})	0.0825 ± 0.0216	0.0810 ± 0.0174
AUC_{∞} ($ng \cdot hr/mL$)	20.47 ± 14.00	20.54 ± 16.01
MRT_t (hr)	5.77 ± 0.94	5.42 ± 1.06

($n = 20$, 平均値 $\pm$ 標準偏差)

表 4 AUC_t についての分散分析表(対数変換)

変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	
被験者間変動	1	0.05547	0.05547	0.2815	0.6022	
群	18	3.547285	0.197071	36.3742	0.0000	
被験者内変動						
薬剤	1	0.002415	0.002415	0.4458	0.5128	
時期	1	0.000197	0.000197	0.0364	0.8508	
固体内変動	18	0.097522	0.005418	-	-	

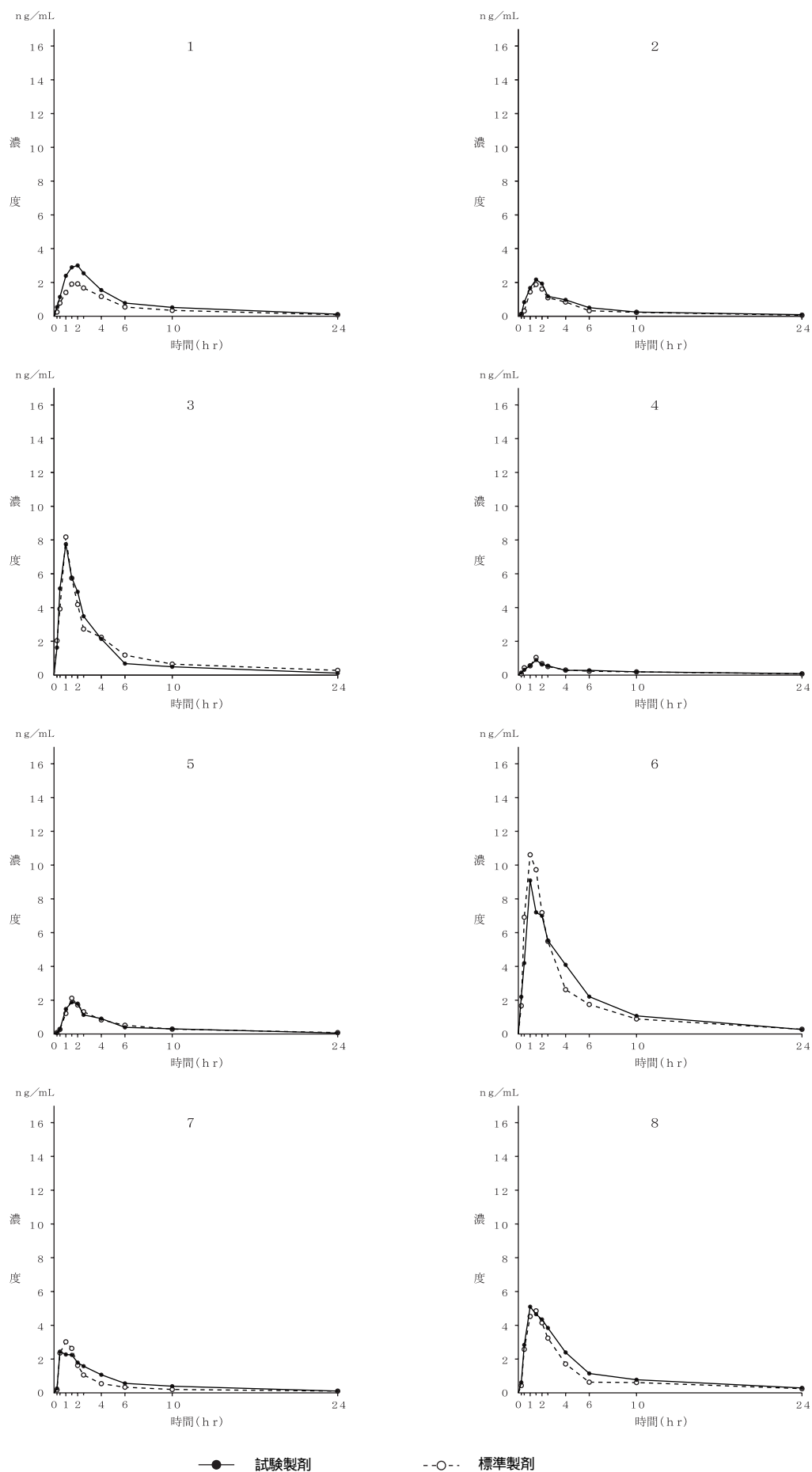


図 2 - 1 各被験者における血漿中濃度推移(試験製剤先行群)

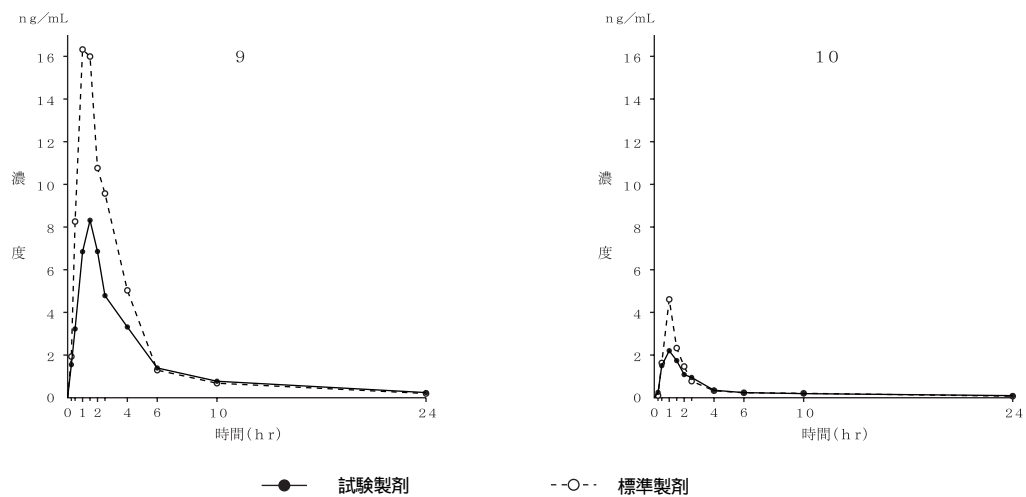


図 2 - 2 各被験者における血漿中濃度推移(試験製剤先行群)

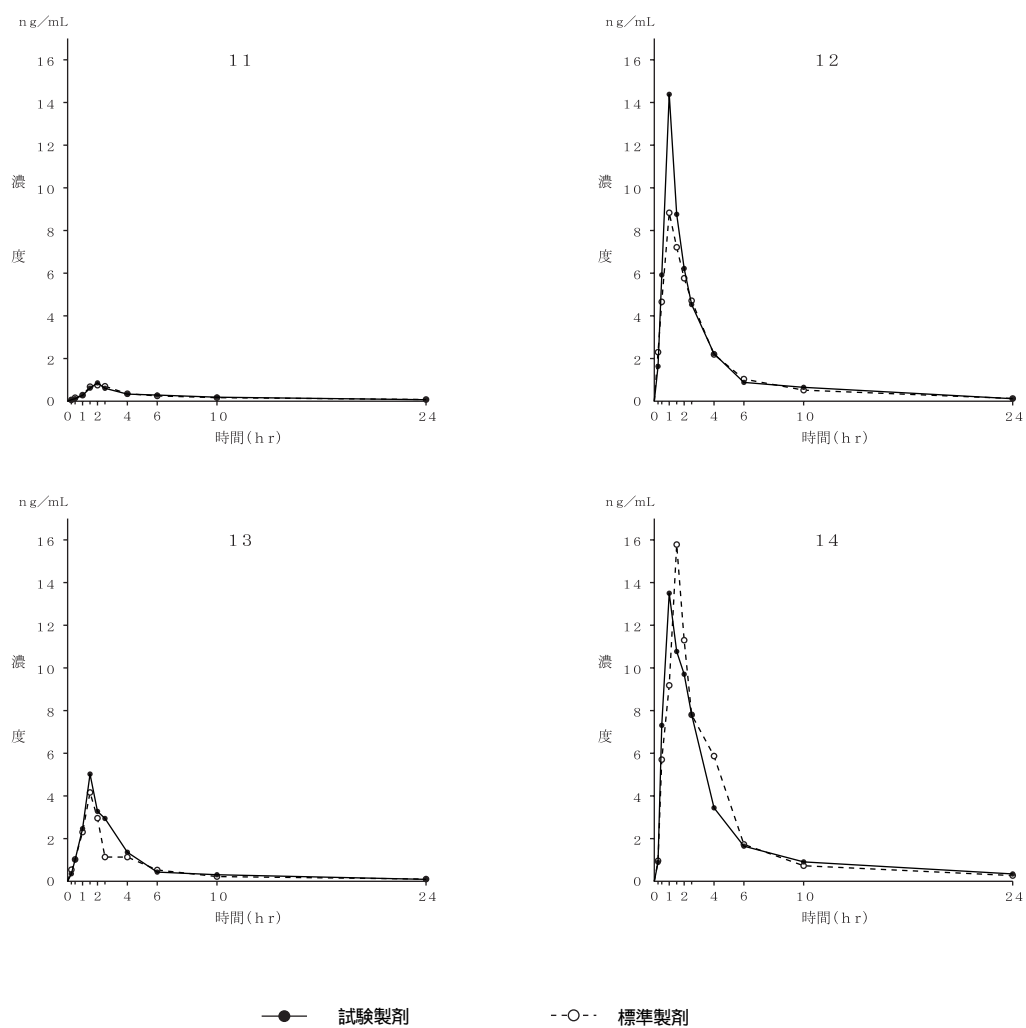
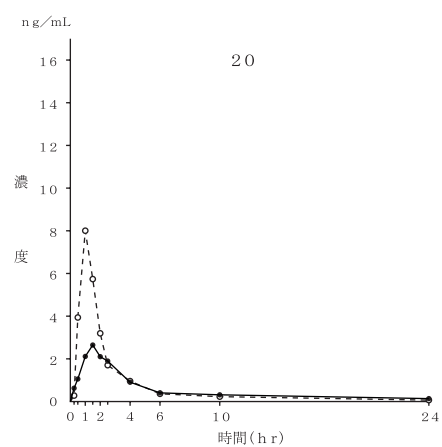
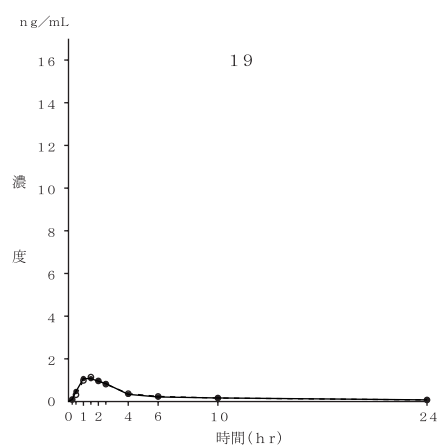
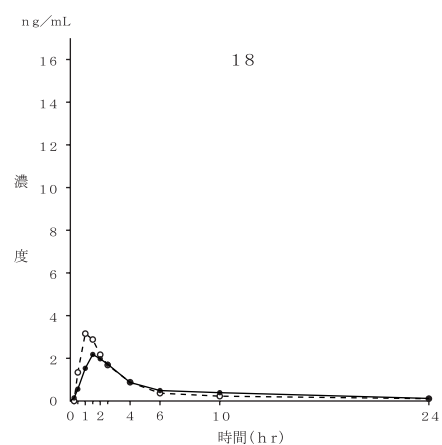
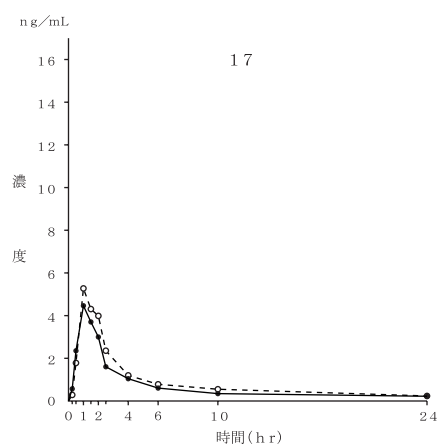
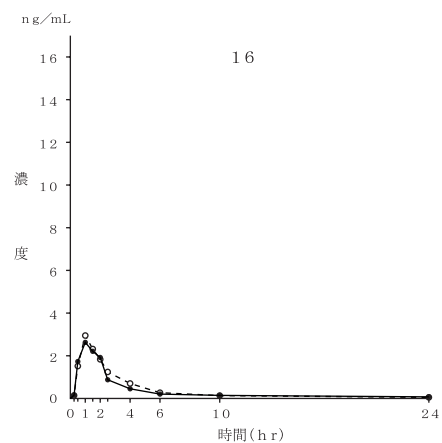
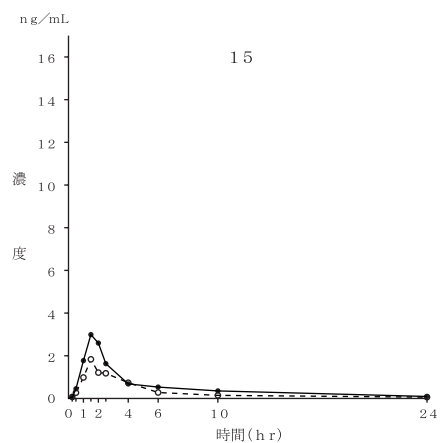


図 3 - 1 各被験者における血漿中濃度推移(標準製剤先行群)



●— 試験製剤 -○- 標準製剤

図 3 - 2 各被験者における血漿中濃度推移(標準製剤先行群)

表5 C_{max} についての分散分析表(対数変換)

変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	
被験者間変動						
群	1	0.00247	0.00247	0.0089	0.9259	
個体間変動	18	4.993353	0.277409	17.4476	0.0000	
被験者内変動						
薬剤	1	0.021778	0.021778	1.3697	0.2571	
時期	1	0.002956	0.002956	0.1859	0.6715	
固体内変動	18	0.286192	0.0159	-	-	

表6 t_{max} についての分散分析表(未変換)

変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	
被験者間変動						
群	1	0.006250	0.006250	0.0277	0.8697	
個体間変動	18	4.062500	0.225694	4.7101	0.0010	
被験者内変動						
薬剤	1	0.006250	0.006250	0.1304	0.7222	
時期	1	0.006250	0.006250	0.1304	0.7222	
固体内変動	18	0.862500	0.047917	-	-	

表7 k_{el} についての分散分析表(対数変換)

変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	
被験者間変動						
群	1	0.018103	0.018103	1.0088	0.3285	
個体間変動	18	0.322994	0.017944	3.2139	0.0087	
被験者内変動						
薬剤	1	0.000043	0.000043	0.0076	0.9313	
時期	1	0.009818	0.009818	1.7585	0.2014	
固体内変動	18	0.100499	0.005583	-	-	

表8 AUC_{∞} についての分散分析表(対数変換)

変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	
被験者間変動						
群	1	0.045412	0.045412	0.2535	0.6207	
個体間変動	18	3.224343	0.179130	42.5945	0.0000	
被験者内変動						
薬剤	1	0.003762	0.003762	0.8946	0.3568	
時期	1	0.000004	0.000004	0.0010	0.9748	
固体内変動	18	0.075699	0.004205	-	-	

表 9 MRT_tについての分散分析表(対数変換)

変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	
被験者間変動	1	0.003495	0.003495	0.3349	0.5700	
群	18	0.187875	0.010438	4.2912	0.0017	
被験者内変動						
薬剤	1	0.008832	0.008832	3.6312	0.0728	
時期	1	0.000580	0.000580	0.2386	0.6311	
固体内変動	18	0.043782	0.002432	-	-	

: 有意水準 0.05 で有意差あり

表 10 試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間

項 目	AUC _t	C _{max}
試験製剤と標準製剤の 対数値の平均値の差の 90%信頼区間	$\log(0.94) \sim \log(1.14)$	$\log(0.77) \sim \log(1.05)$

表 11 試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差

項 目	C _{max}
試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差	$\log(0.90)$

3. 安全性

本治験において医師の診察及び生理学的検査結果において、治験薬投与に起因すると考えられる変化及び異常所見は認められなかった。なお、治験投与前後において臨床検査値が基準値から逸脱する例は散見されたが、治験薬投与に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。

以上、本治験において、死亡、その他の重篤な有害事象が認められなかったことから、安全性に問題はないと判断された。

4. 結論および考察

健康成人男子 20 名を対象とし、ロラタジン錠 10mg「TCK」とクラリチン® 錠 10mg を 2 剤 2 期のクロスオーバー法で経口投与し、経時的な血漿中濃度から求めた AUC_t および C_{max} について両製剤のバイオアベイラビリティを比較し、生物学的同等性を検証した。

AUC_t の試験製剤と標準製剤の平均値の差の 90% 信頼区間は、同等性試験ガイドラインにて規定されている $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。C_{max} の試験製剤と標準製剤の平均値の差の 90% 信頼区間は、同等性試験ガイドラインにて規定されている $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲外であったが、本試験の被験者数が 20 名以上を満たしていること、更に試験製剤および標準製剤の溶出挙動が「類似」であることから、C_{max} の対数値の平均値の差に着目すると $\log(0.90)$ で、ガイドラインの基準である $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であった。

以上より生物学的同等性の判定のパラメータ AUC_t および C_{max} のいずれも同等性判定の範囲に適合し、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

文献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について：別紙 1（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長）
- 2) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説．医薬品研究 13：1106 - 1119，1982
- 3) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説—統計解析 その 2—．医薬品研究 13：1267 - 1271，1982
- 4) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説—統計解析 その 3—．医薬品研究 15：123 - 133，1984