

原 著

ラメルテオン錠8mg「サワイ」の
健康成人における生物学的同等性試験

大 國 壽^{1,*}
鎌 谷 直 之^{2,*}
加 藤 智 久³
佐々木 啓 徳³
大 西 明 弘^{4,**}

要 旨

ジェネリック医薬品のラメルテオン錠8mg「サワイ」と先発医薬品であるロゼレム[®]錠8mg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12時間までの血漿中ラメルテオン（未変化体）およびM-II（活性代謝物）濃度を測定し、ラメルテオンの血漿中濃度-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。その結果、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」の基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。また、M-IIの薬物動態パラメータの平均値において製剤間に大きな差はみられなかった。なお、本試験において認められた有害事象は、すべて軽度で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。

以上の結果より、ラメルテオン錠8mg「サワイ」は、ロゼレム錠8mgと治療学的に同等であると考えた。

1：医療法人社団勲和会 愛和クリニック

2：医療法人社団薬善会 つくば国際臨床薬理クリニック

3：沢井製薬株式会社 開発部

4：東京慈恵会医科大学 臨床検査医学

*：試験責任医師 **：医学専門家

責任著者連絡先：沢井製薬株式会社 開発部 佐々木啓徳

〒532-0003 大阪市淀川区宮原5-2-30

Bioequivalence Study of Ramelteon Tablets 8mg “Sawai” in Healthy Volunteers

Hisashi Ohkuni¹, Naoyuki Kamatani², Tomohisa Kato³,
Yoshinori Sasaki³ and Akihiro Ohnishi⁴

1 : *Aiwa Clinic*

2 : *Tsukuba International Clinical Pharmacology Clinic*

3 : *Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.*

4 : *Departments of Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine*

Corresponding author : Yoshinori Sasaki

Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

2-30, Miyahara 5-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-0003

はじめに

ラメルテオンは、メラトニンMT₁およびMT₂受容体に対する高い親和性を有するメラトニン受容体アゴニストであり、わが国では、ラメルテオン製剤としてロゼレム[®]錠8mg（武田薬品工業株式会社）が上市されている。

ラメルテオン錠8mg「サワイ」は、1錠中にラメルテオン8mgを含有する製剤で先発医薬品であるロゼレム錠8mgと有効成分、効能・効果および用法・用量が同一である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メラトニン受容体アゴニストである。ラメルテオン錠8mg「サワイ」とロゼレム錠8mgとの治療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⁾に従って、生物学的同等性試験を実施した。

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、医療法人社団勲和会 愛和クリニック 治験審査委員会および医療法人社団薬善会 つくば国際臨床薬理クリニック 治験審査委員会にて承認を得た治験実施計画書を遵守して、2021年5月から7月に医療法人社団勲和

会 愛和クリニックおよび医療法人社団薬善会 つくば国際臨床薬理クリニックにて実施された。

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、薬物動態および安全性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150例を1群75例の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は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150mL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

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
ラメルテオン錠 8mg「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, ラメルテオン8mgを含有
ロゼレム錠8mg	武田薬品工業株式会社		

表2 治験デザイン

被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
75	ロゼレム錠8mg	7日間	ラメルテオン錠 8mg「サワイ」
75	ラメルテオン錠 8mg「サワイ」		ロゼレム錠8mg

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、喫煙、姿勢および行動・運動等を管理した。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-(1)および表3-(2)〕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、投与後0.17, 0.33, 0.67, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12時間(合計14時点)の血漿中ラメルテオン濃度およびM-II濃度をLC/MS法で測定した。活性代謝物であるM-IIは、未変化体であるラメルテオンに比べて血漿中濃度が高く、メラトニン受容体アゴニスト活性を示すことから、参考としてM-IIを測定した。

7. 統計解析

最終採血時点までの血漿中濃度-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、参考パラメータとして AUC_{∞} , MRT , kel , および t_{max} 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。参考のため、M-IIについても AUC_t , C_{max} , AUC_{∞} , t_{max} , MRT , kel および $T_{1/2}$ を算出した。統計解析にはBESTS〔株式会社CACクロア(現・株式会社イービーエス株式会社)〕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」¹⁾の判定基準(表5)に従い、①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した。①を満たさない場合、総被験者数が20例(1群10例)以上を満たすとき、両製剤の溶出挙動が類似であり、かつ①の基準を満たさないパラメータの対数値の平均値の差

表3-(1) 治験スケジュール表（愛和クリニック）

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	17:00	入 院										
	19:00	—						○			○ ^{※1}	○
投与前日 (入院1日後)	9:00	—									○	○
	13:00	—										○
	19:00	—										○
投与日 (入院2日後)	7:00	—		○		○		○	○	○		
	9:00	0	○									
	9:10	0.17		○								
	9:20	0.33		○								
	9:40	0.67		○								
	10:00	1		○								
	10:15	1.25		○								
	10:30	1.5		○								
	11:00	2		○								
	11:30	2.5		○								
	12:00	3		○								
	13:00	4		○		○		○	○			○
	15:00	6		○								
	17:00	8		○								
	19:00	—										○
退院日 (入院3日後)	21:00	12		○							○ ^{※2}	
	9:00	24				○		○	○	○		
退 院												

※1：SARS-CoV-2検査のみ実施

※2：CRP およびコチニンを除く

表3-2) 治験スケジュール表 (つくば国際臨床薬理クリニック)

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	－	－				○	○	○	○	○	○ ^{※1}	
入院日	17：00	入 院										
	－	－						○			○	
	19：00	－										○
投与前日 (入院1日後)	9：00	－										○
	13：00	－										○
	19：00	－										○
投与日 (入院2日後)	6：00～ 7：00	－		○		○		○	○	○		
	9：00	0	○									
	9：10	0.17		○								
	9：20	0.33		○								
	9：40	0.67		○								
	10：00	1		○								
	10：15	1.25		○								
	10：30	1.5		○								
	11：00	2		○								
	11：30	2.5		○								
	12：00	3		○								
	13：00	4		○		○		○	○			○
	15：00	6		○								
	17：00	8		○								
	19：00	－										○
	21：00	12		○								
退院日 (入院3日後)	9：00	24				○		○	○	○	○ ^{※2}	
	－	退 院										

※1: SARS-CoV-2検査は事前検診から入院までの間に実施

※2: CRP およびコチニンを除く

表4 観察検査項目

診察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	体温, 血圧, 脈拍数, 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, 白血球分画 (NEUTRO, LYMPH, MONO, EOSINO, BASO)
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, LDH, γ -GTP, 総コレステロール, 中性脂肪, 尿酸, BUN, クレアチニン, Na, K, Cl, 血糖, CRP
尿検査 (中間尿とした)	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 比重, pH, ケトン体, ビリルビン, 潜血, コチニン
免疫学的検査*	HBs抗原, TPHA, HCV抗体, RPR, HIV抗原・抗体
尿中薬物検査*	アンフェタミン類, パルピツール酸類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 大麻, メチレンジオキシメタンフェタミン類, モルヒネ系麻薬, オキシコドン類, フェンシクリジン, プロポキシフェン類, 三環系抗うつ剤
SARS-CoV-2抗原検査** (愛和クリニックのみで実施)	
SARS-CoV-2 PCR検査*** (つくば国際臨床薬理クリニックのみで実施)	

* : 事前検診のみで実施した

** : 入院日に実施した

*** : 事前検診から入院までの間に実施した

表5 生物学的同等性の判定基準

①試験製剤と標準製剤の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した。
②上記①を満たさない場合 総被験者数が20例 (1群10例) 以上を満たすとき, 両製剤の溶出挙動が類似であり, かつ①の基準を満たさないパラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲にあれば, 両製剤は生物学的に同等と判定した。

が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲にあれば, 両製剤は生物学的に同等と判定した。

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。なお,

有害事象のうち, 治験薬との関連が否定されないものを副作用とした。

II 結 果

1. 対象被験者

治験を終了した148例を薬物動態の評価対象とし, 自己都合にて脱落し薬物動態解析対象除外となった2例を含む150例を安全性の評

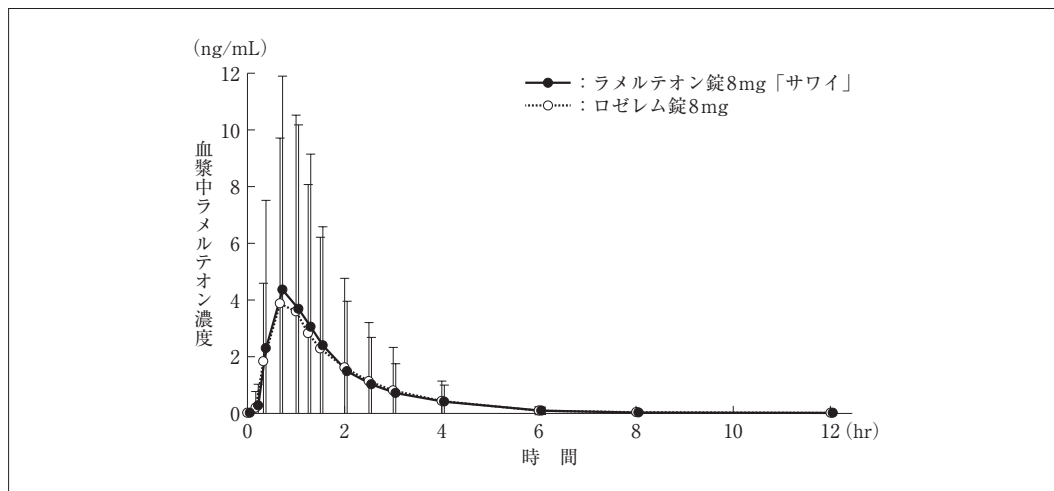


図1-(a) 血漿中ラメルテオン濃度 (148例, 平均値±S.D.)

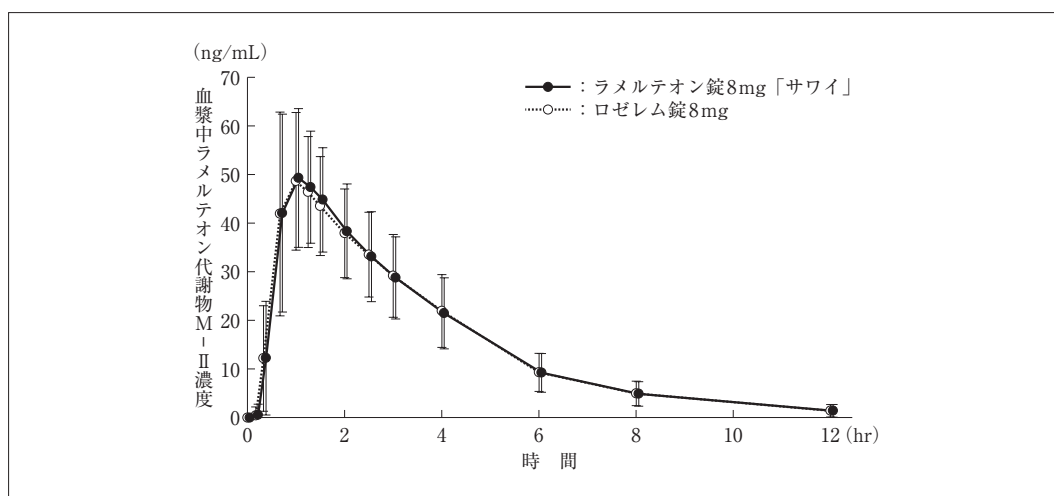


図1-(b) 血漿中M-II濃度 (148例, 平均値±S.D.)

価対象とした。被験者の年齢は20～44歳（平均31.9歳）、体重は51.1～79.5kg（平均63.5kg）、BMIは18.5～24.7（平均21.5）であった。

2. 血漿中薬物濃度

平均血漿中ラメルテオン濃度および活性代謝物M-IIの濃度推移を図1-(a)および図1-(b)、各被験者のそれぞれの血漿中濃度推移を図2-(a)および図2-(b)に示した。また、ラメルテオンおよびM-IIの薬物動態パラメータの平均値

ならびにラメルテオンの参考パラメータの分散分析結果を表6に示した。血漿中ラメルテオンおよびM-IIは製剤間で類似した推移を示し、ラメルテオンのAUC_∞, MRT, kelおよびtmaxにおいて有意差は認められなかった。M-IIの薬物動態パラメータの平均値において製剤間に大きな差はみられなかった。

3. 生物学的同等性

血漿中ラメルテオンの濃度より求めたAUC₀₋₁₂ [p.42 (1226) につづく]

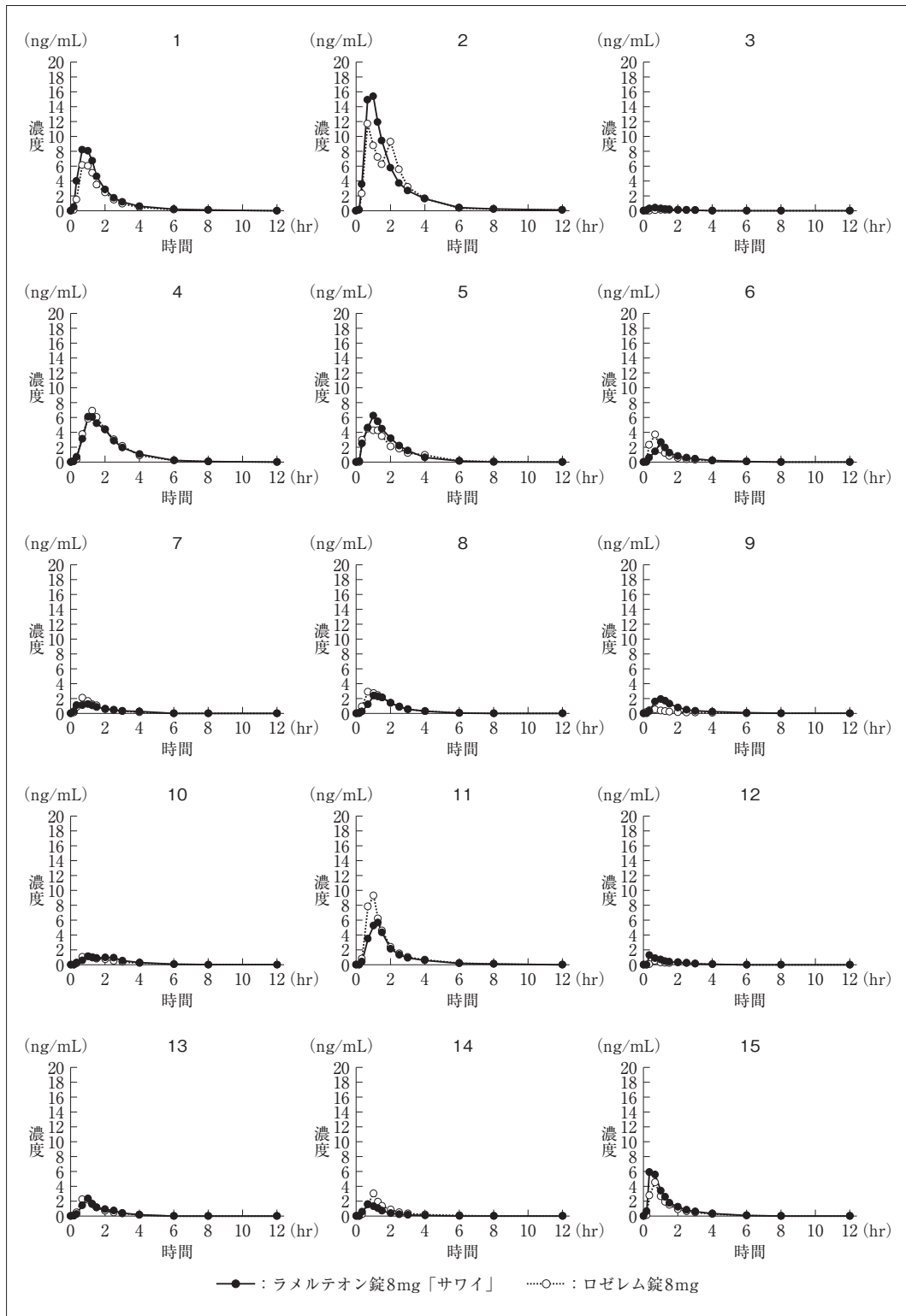


図2-(a) 各被験者の血漿中ラメルテオン濃度(1)

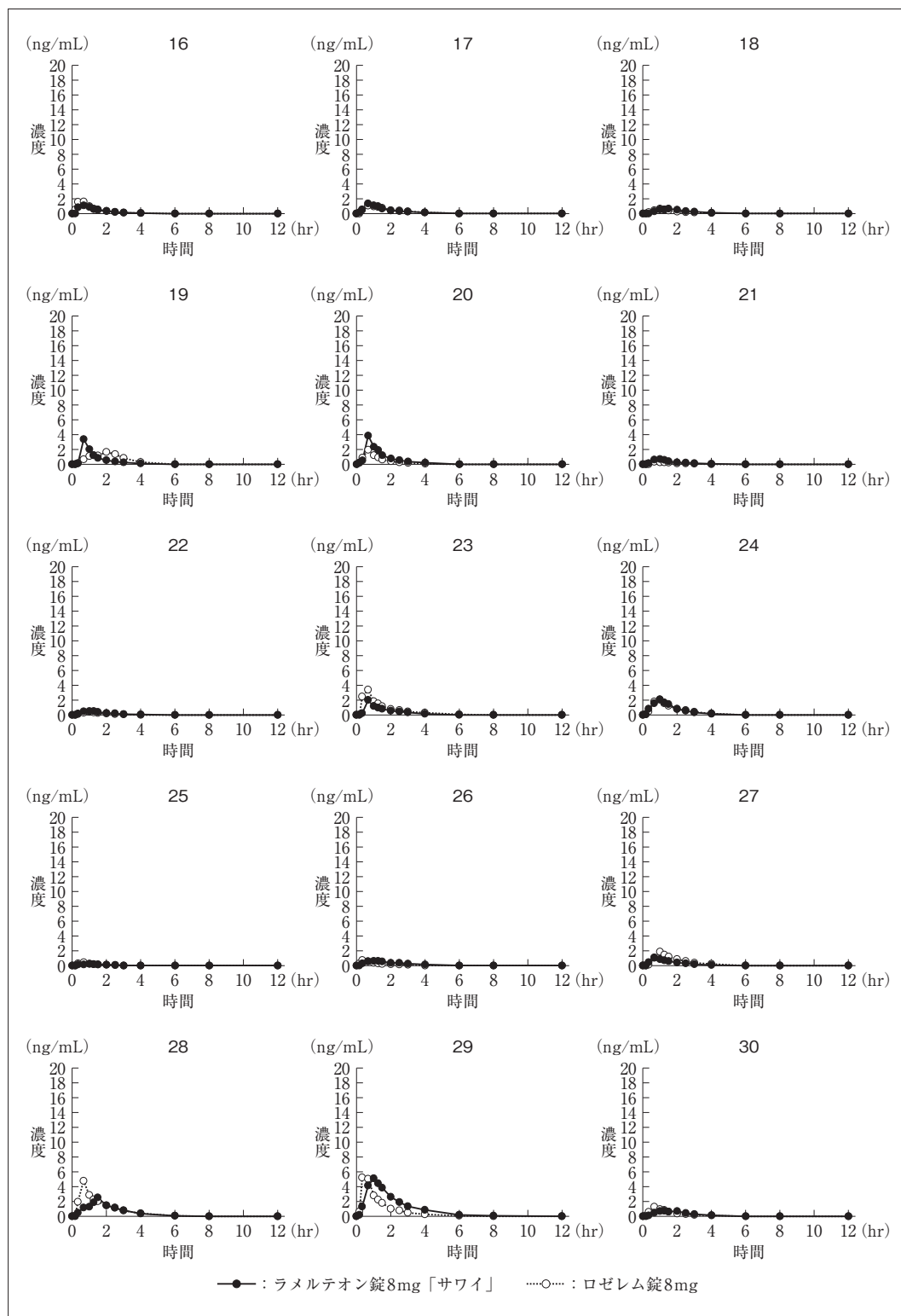


図2-(a) 各被験者の血漿中ラメルテオン濃度(2)

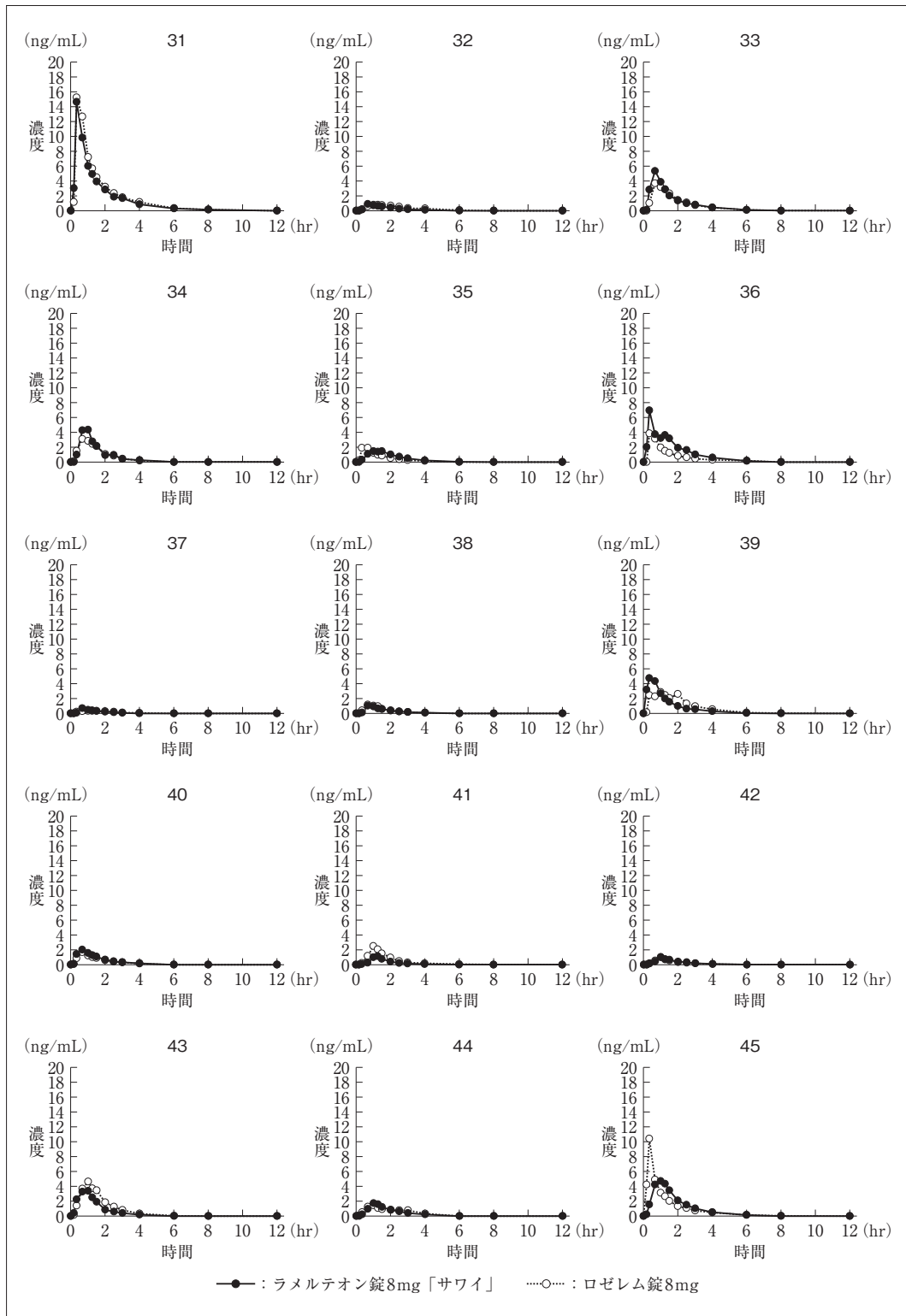


図2-(a) 各被験者の血漿中ラメルテオン濃度(3)

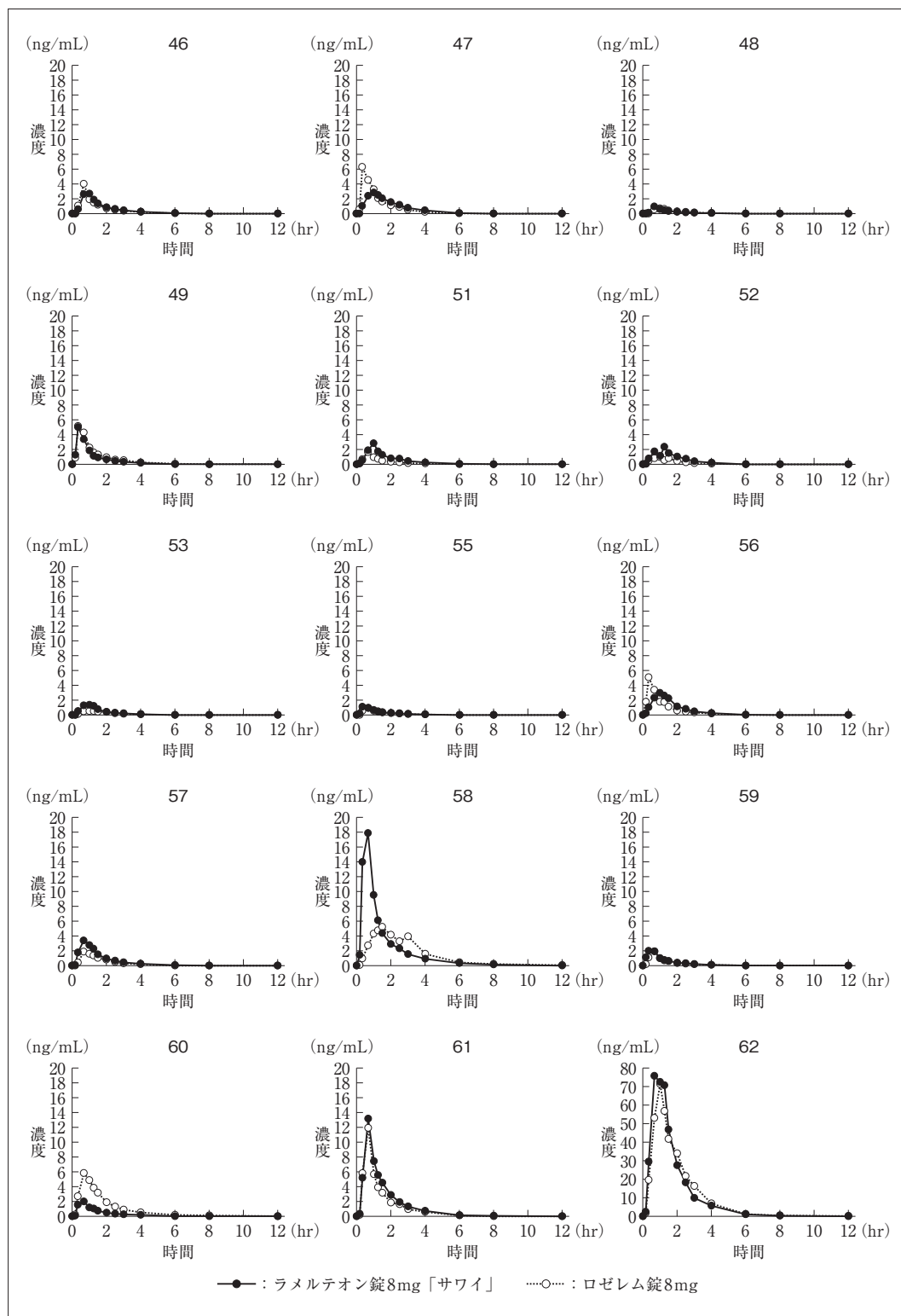


図2-(a) 各被験者の血漿中ラメルテオン濃度(4)

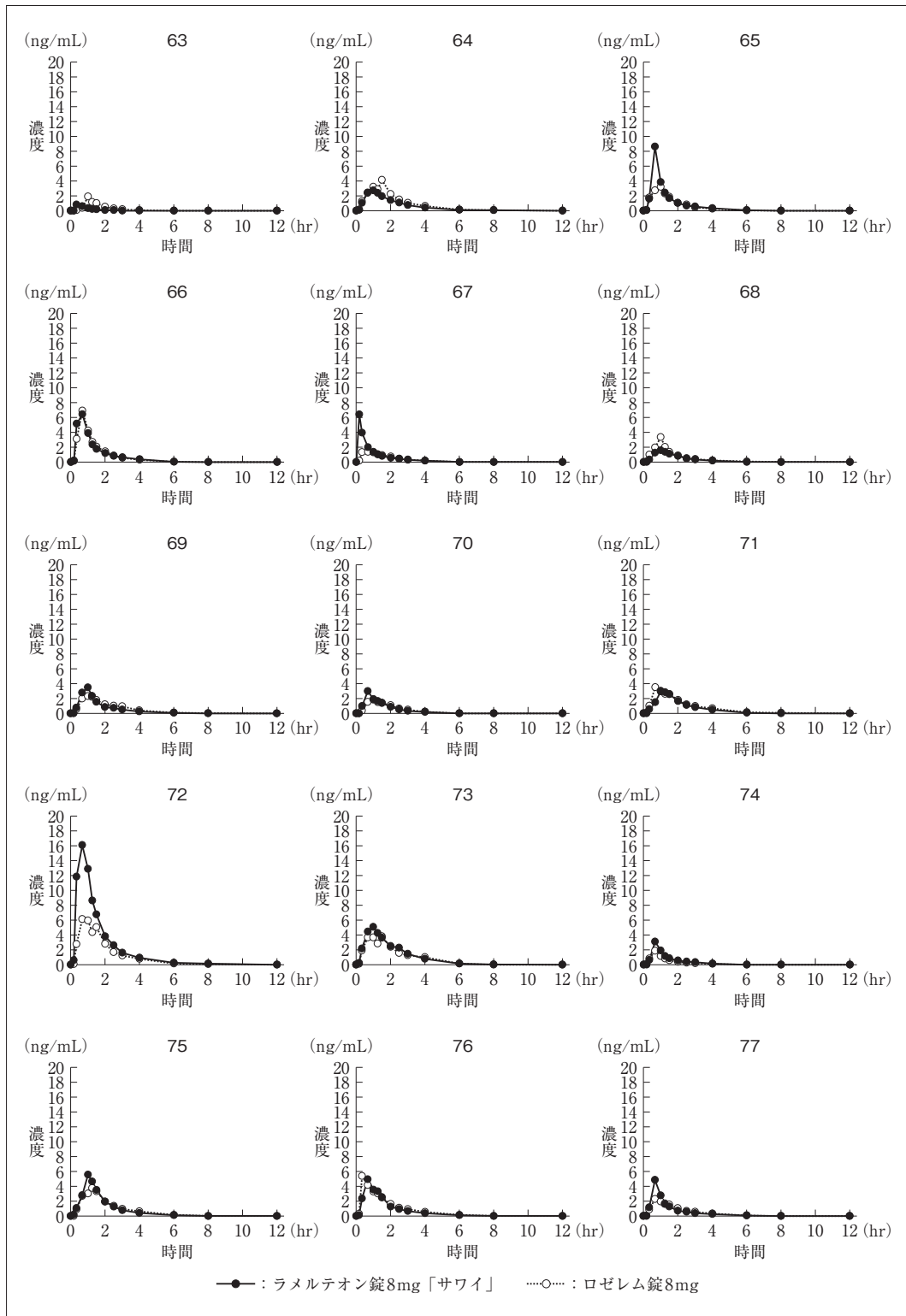


図2-(a) 各被験者の血漿中ラメルテオン濃度(5)

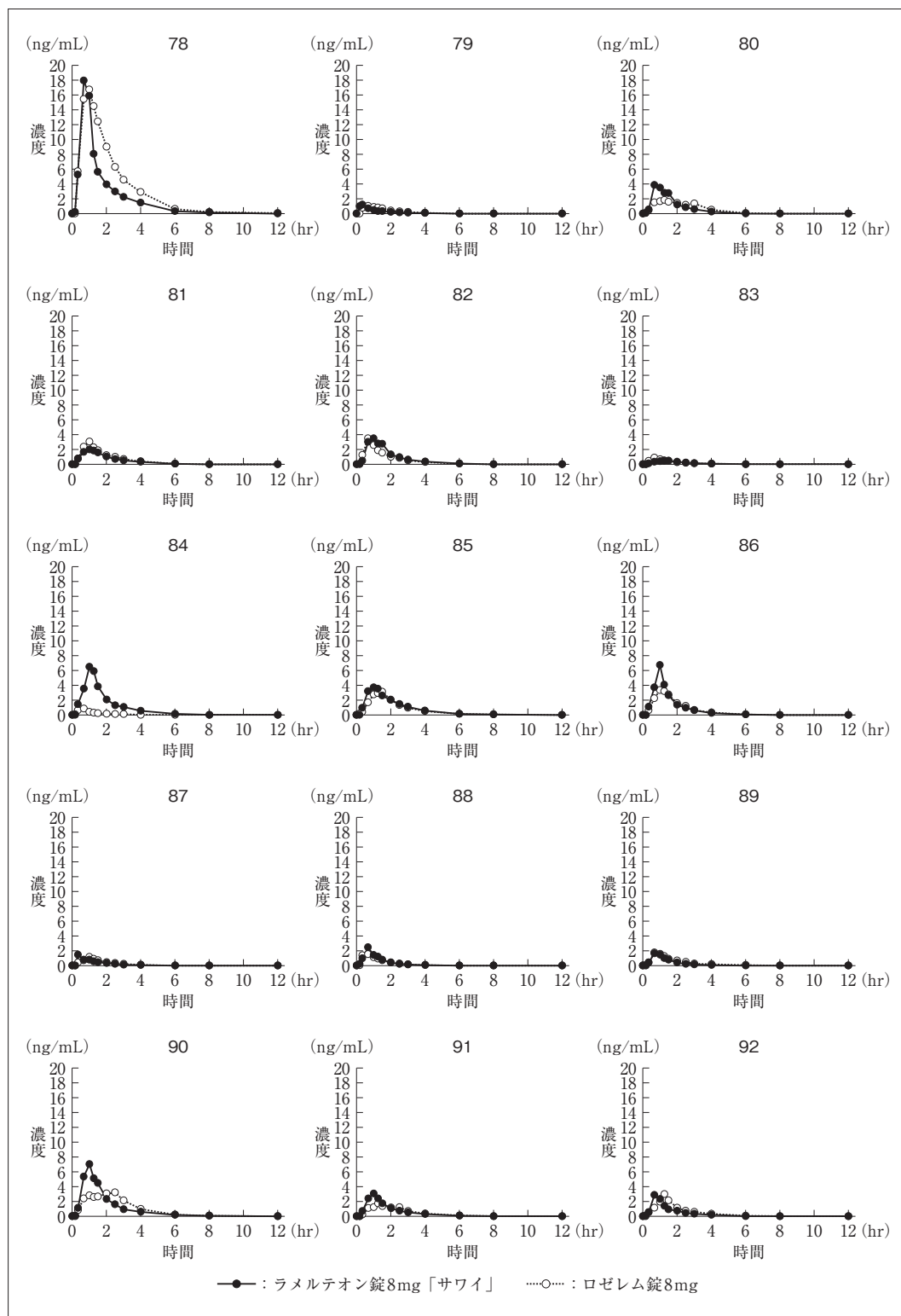


図2-(a) 各被験者の血漿中ラメルテオン濃度(6)

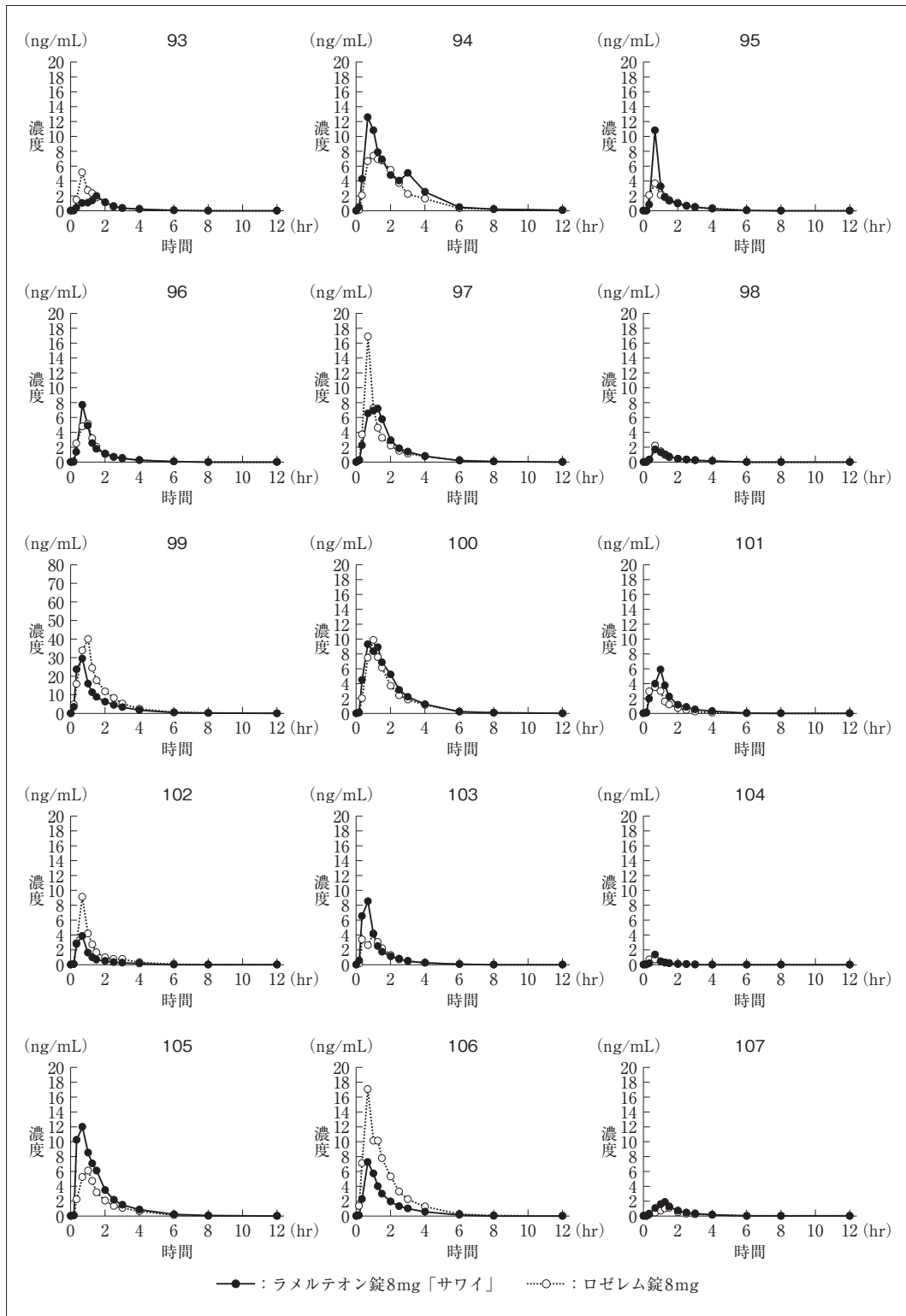


図2-(a) 各被験者の血漿中ラメルテオン濃度(7)

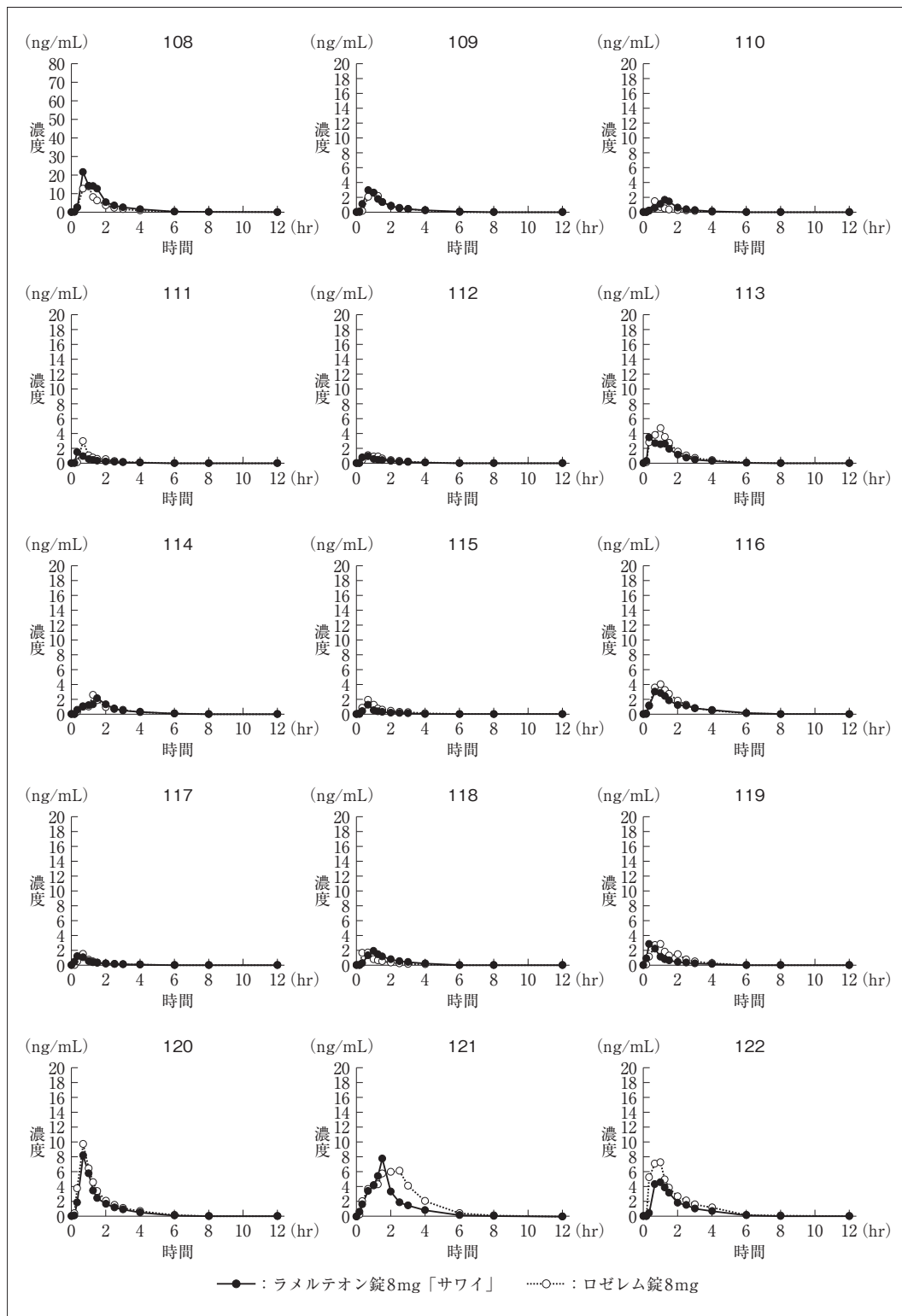


図2-(a) 各被験者の血漿中ラメルテオン濃度(8)

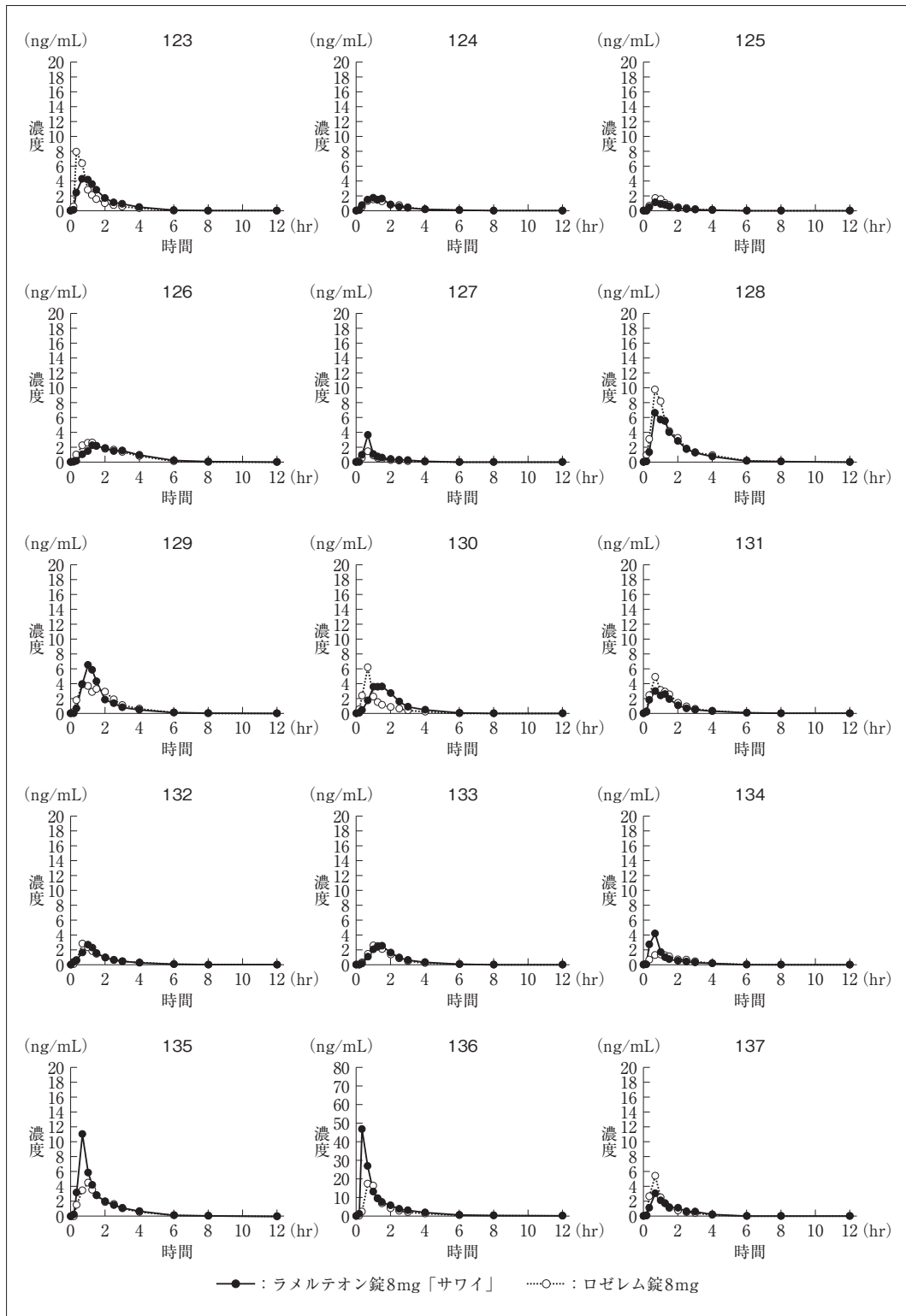


図2-(a) 各被験者の血漿中ラメルテオン濃度(9)

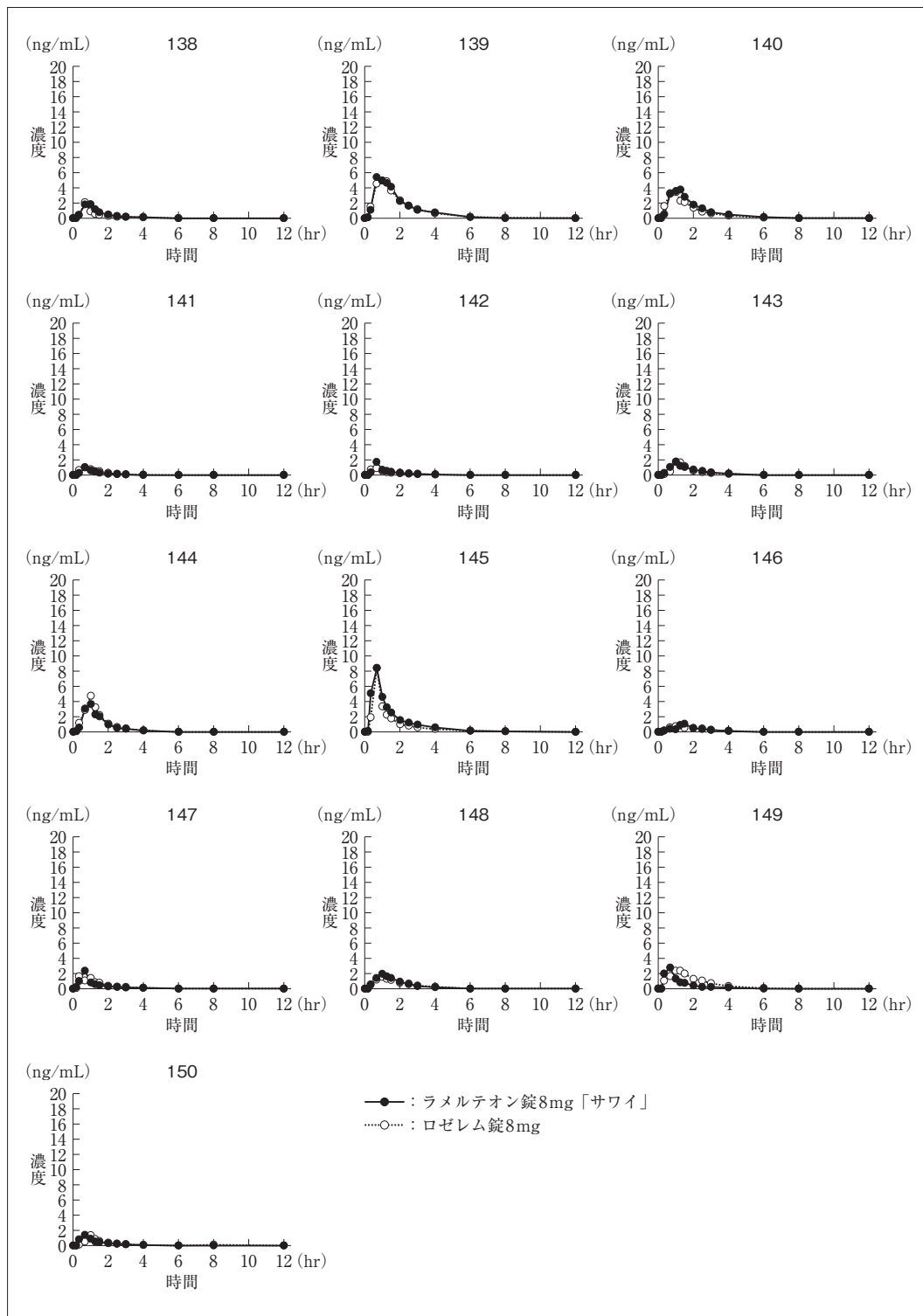


図2-(a) 各被験者の血漿中ラメルテオン濃度(10)

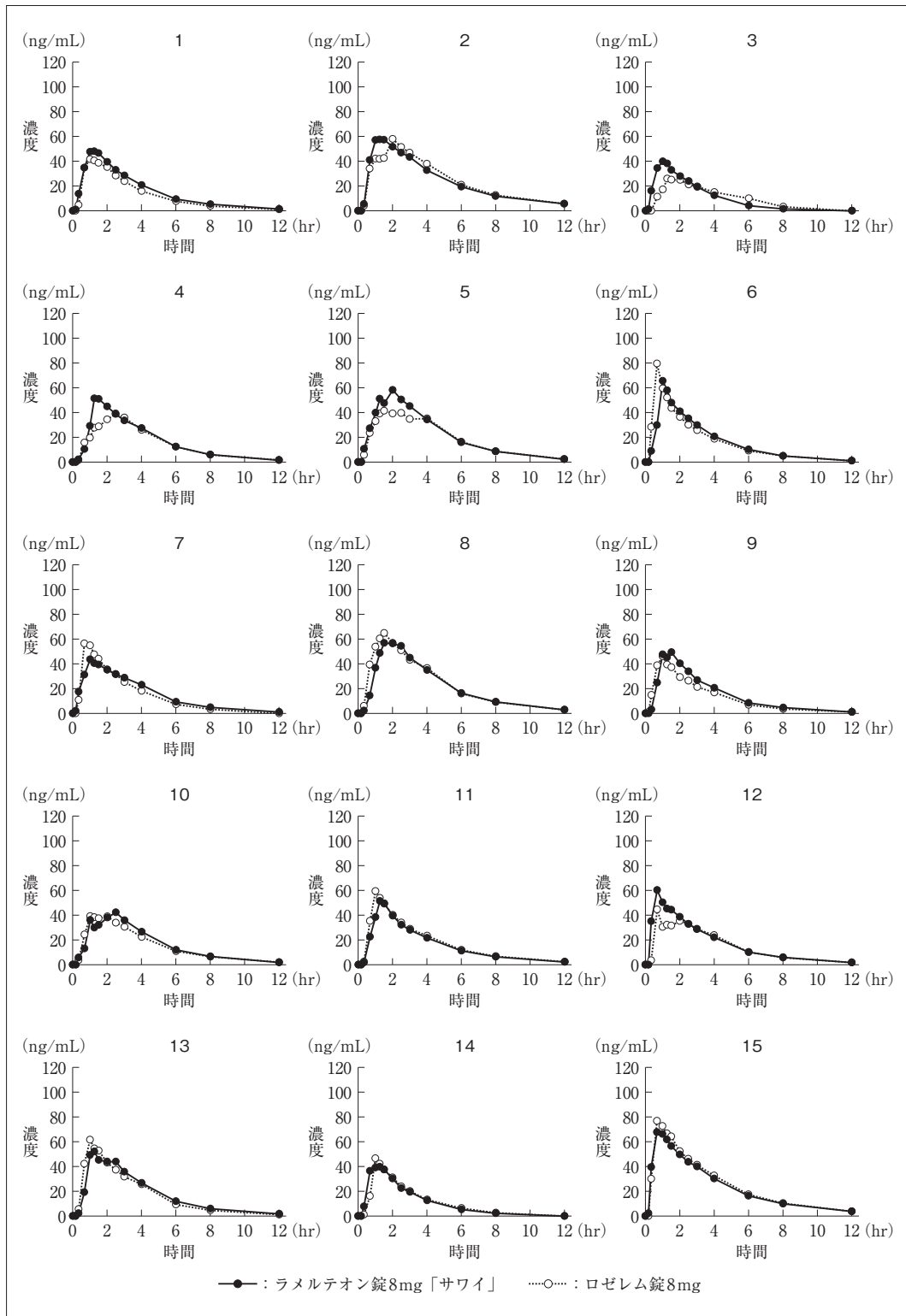


図2-(b) 各被験者の血漿中M-II濃度(1)

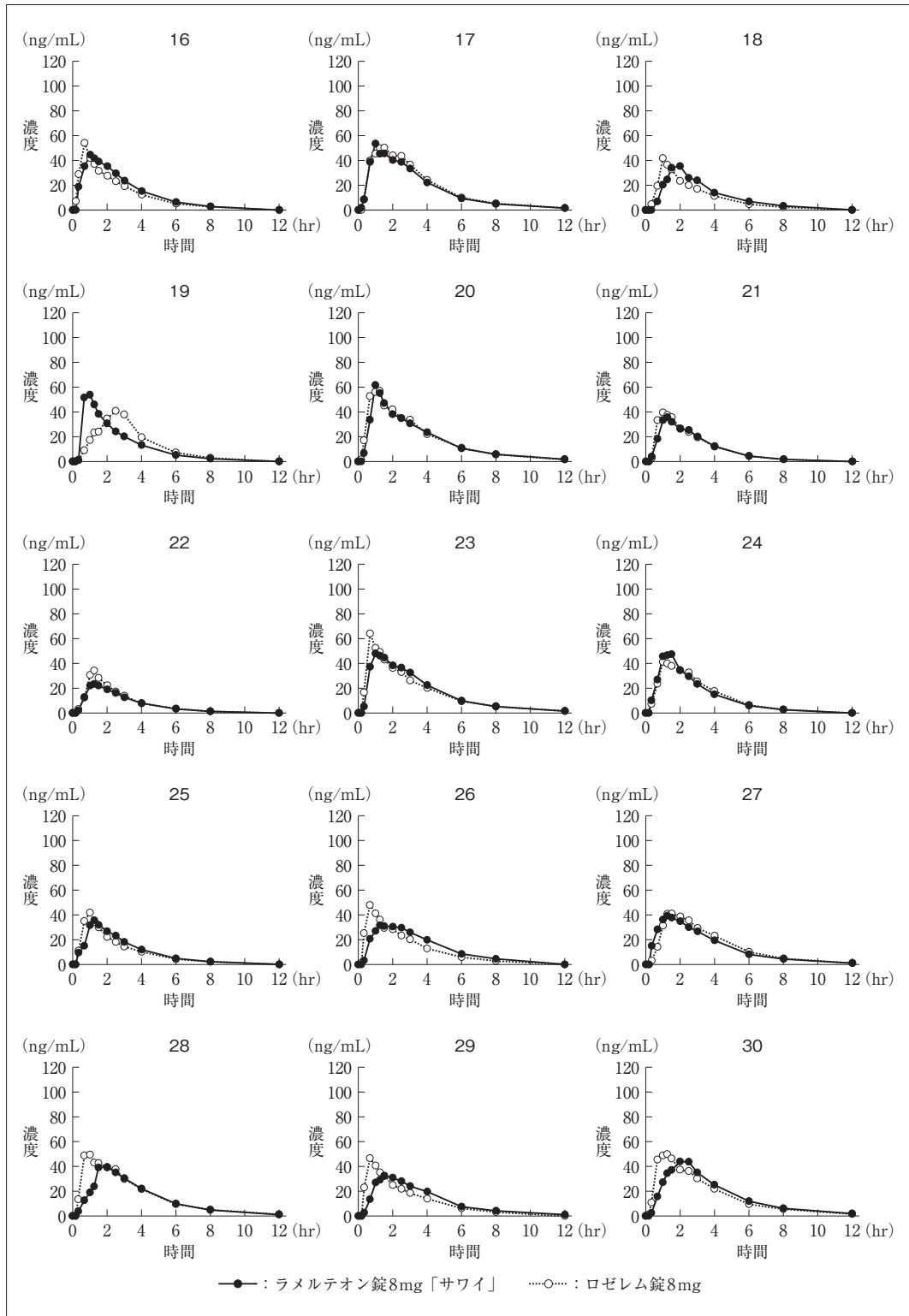


図2-(b) 各被験者の血漿中M-II濃度(2)

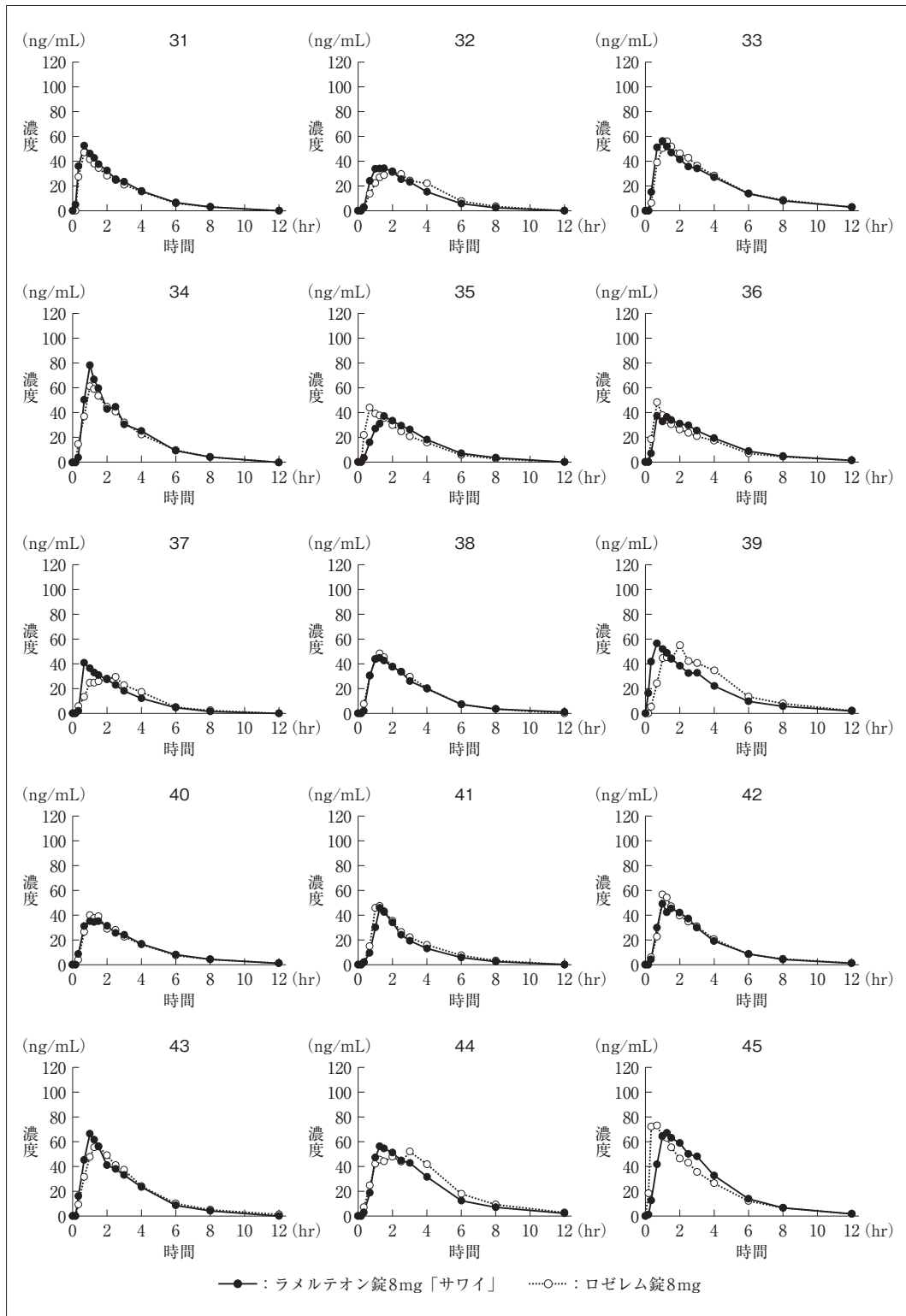


図2-(b) 各被験者の血漿中M-II濃度(3)

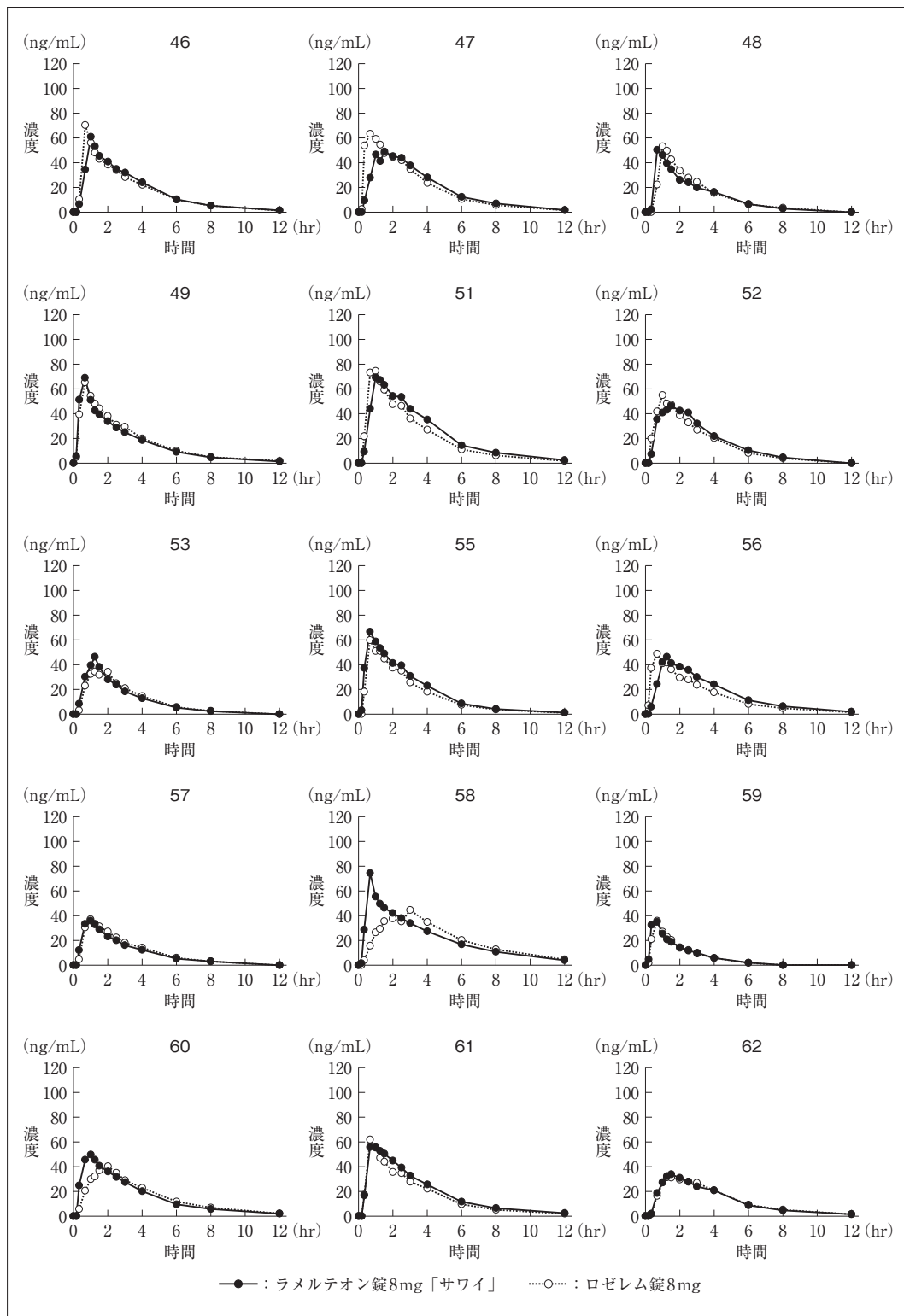


図2-(b) 各被験者の血漿中M-II濃度(4)

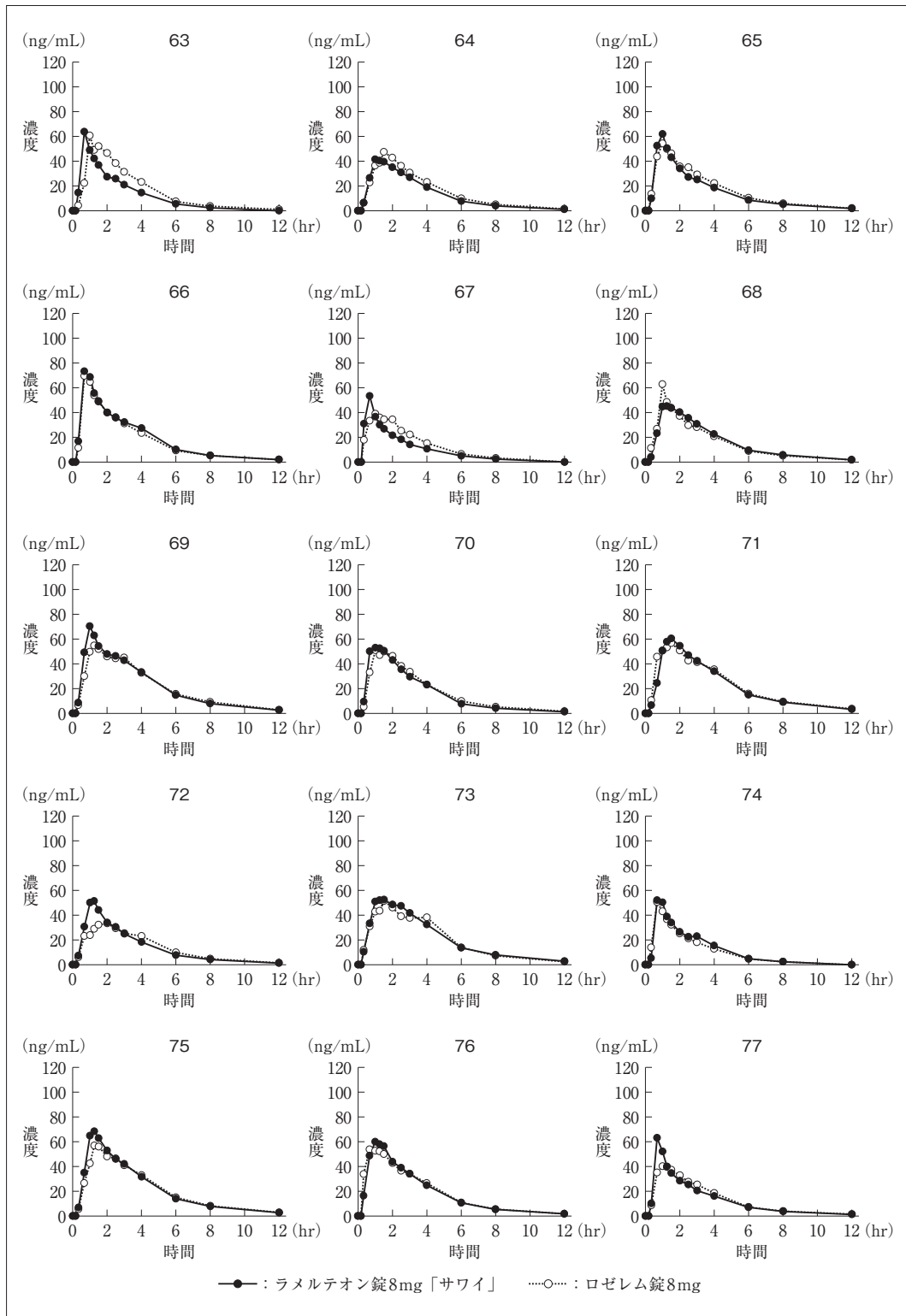


図2-(b) 各被験者の血漿中M-II濃度(5)

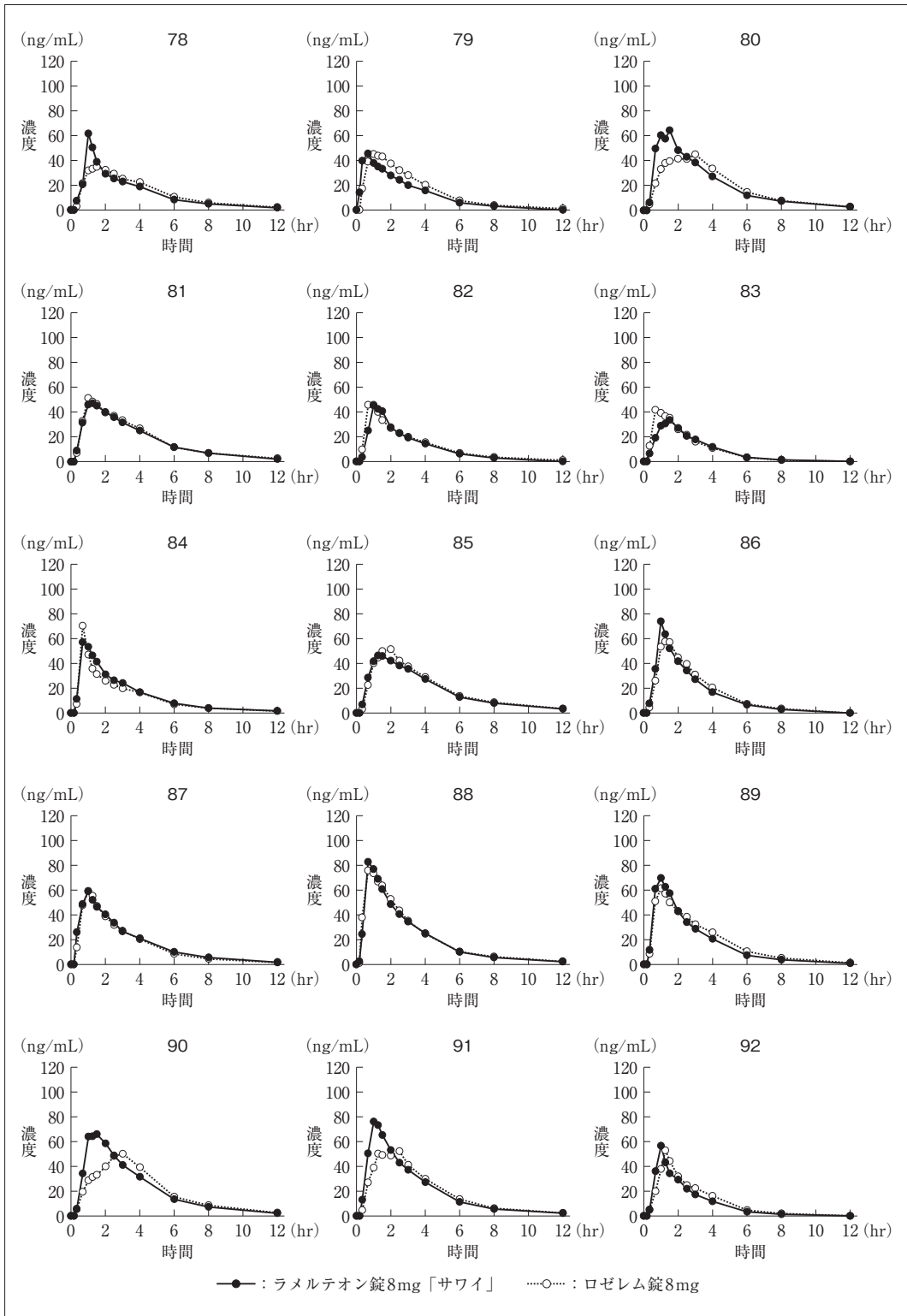


図2-(b) 各被験者の血漿中M-II濃度(6)

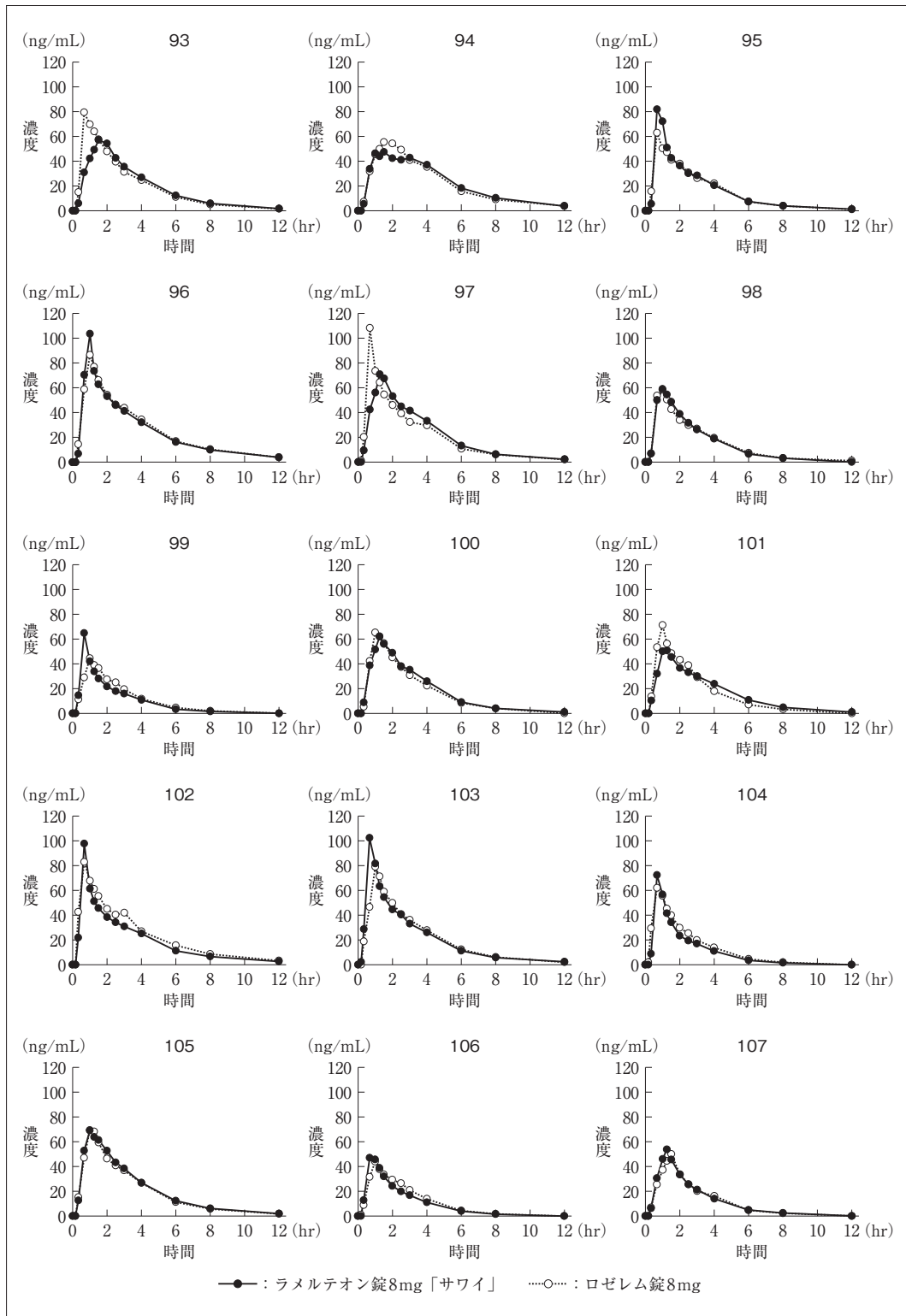


図2-(b) 各被験者の血漿中M-II濃度(7)

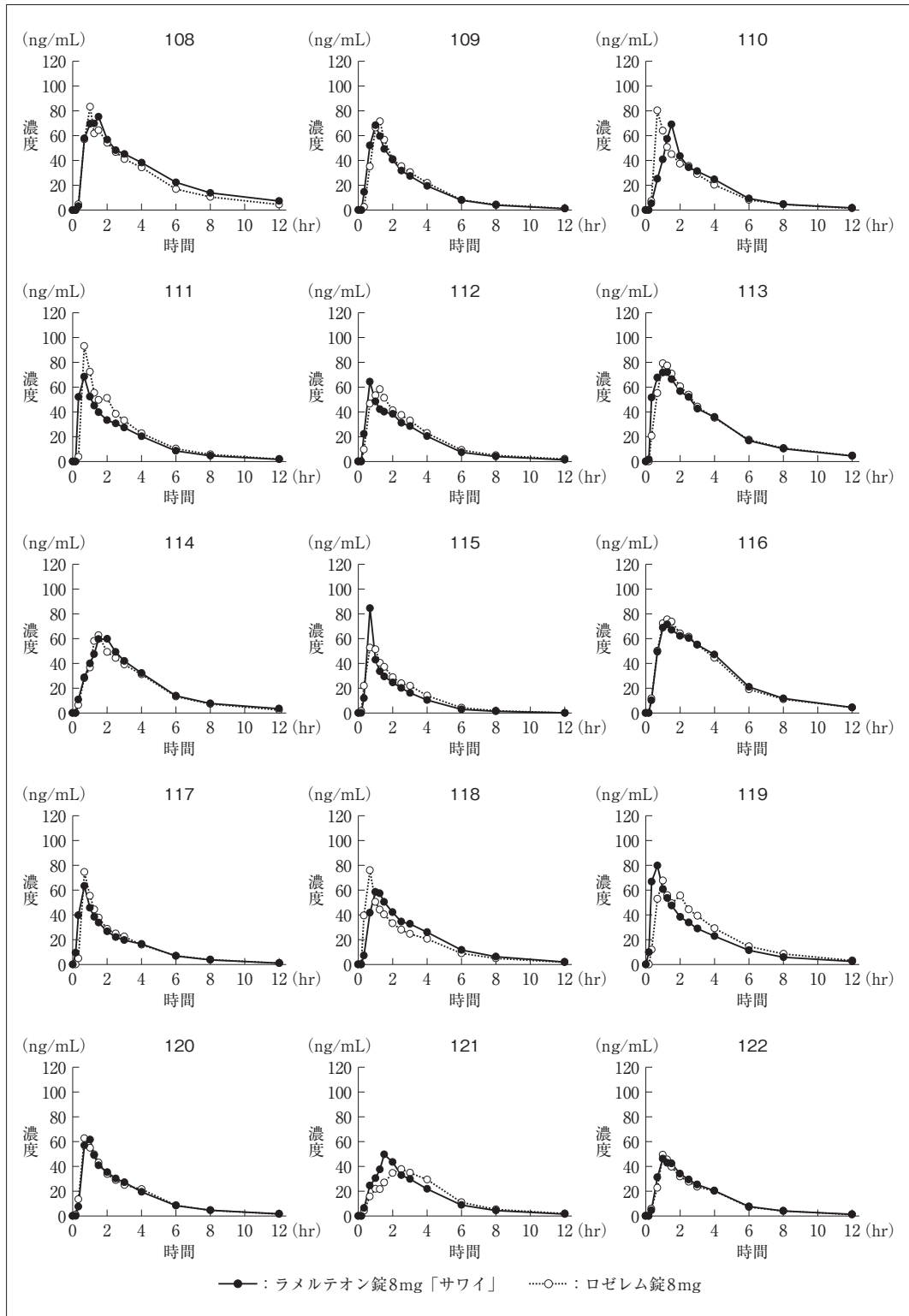


図2-(b) 各被験者の血漿中M-II濃度(8)

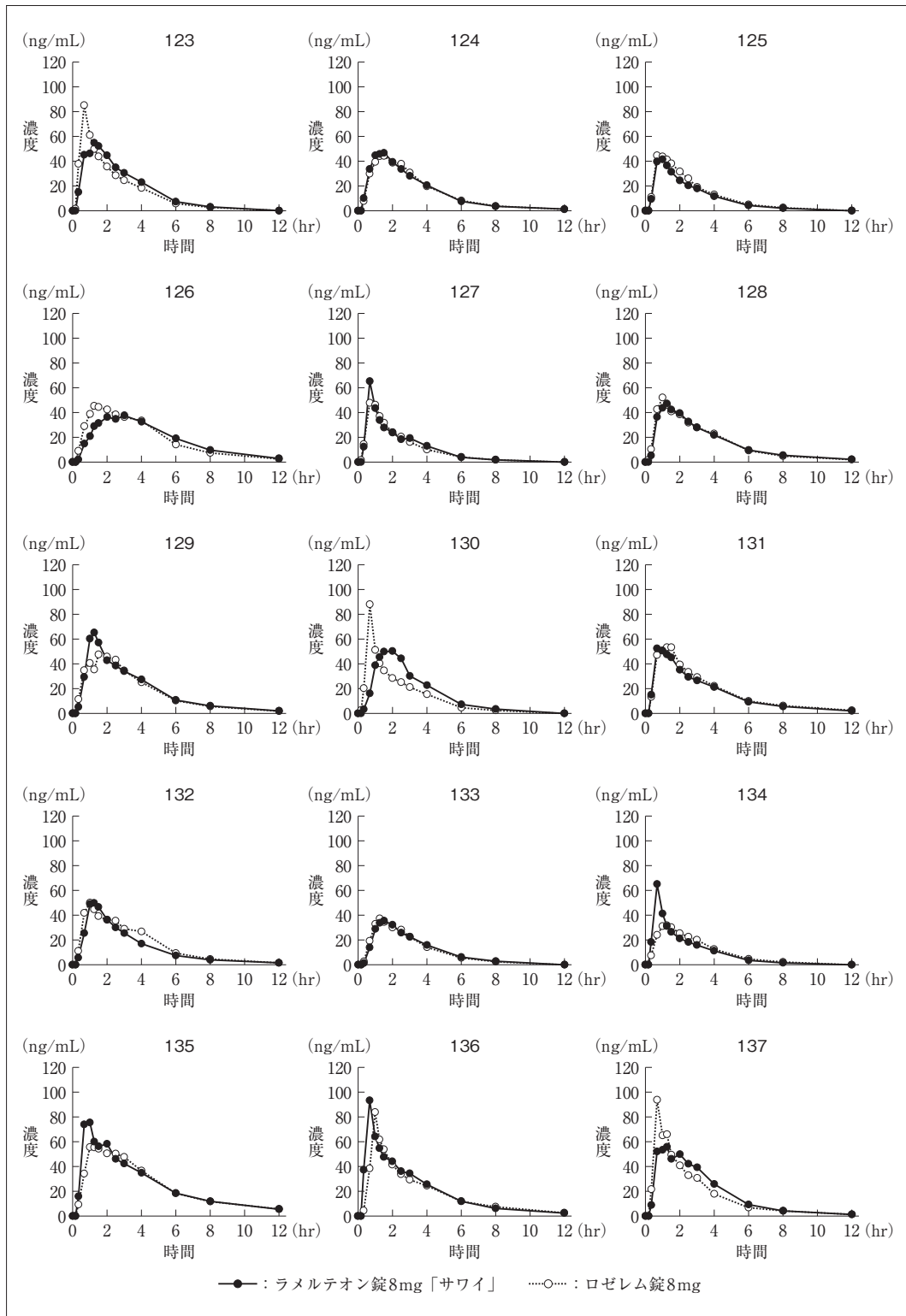


図2-(b) 各被験者の血漿中M-II濃度(9)

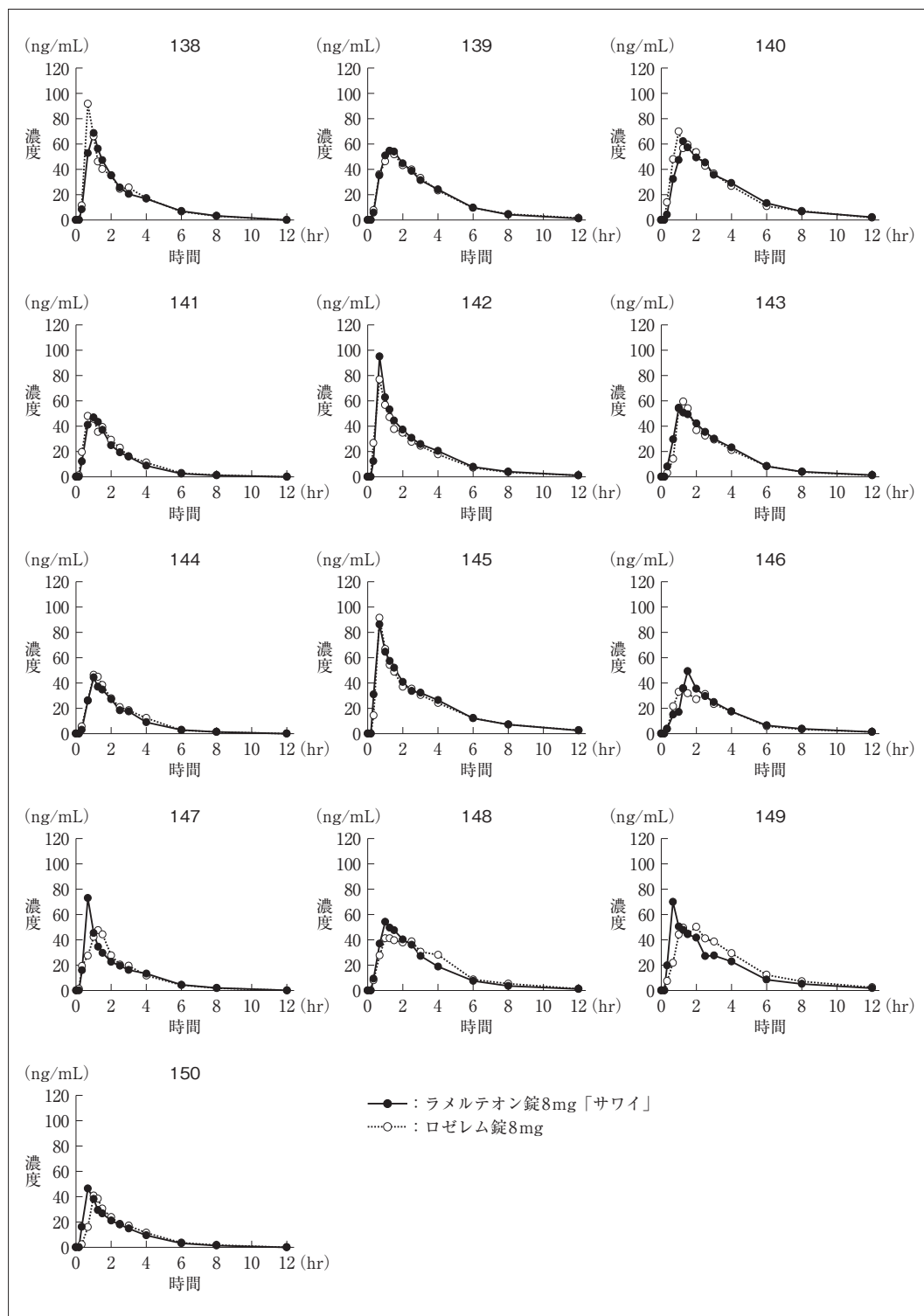


図2-(b) 各被験者の血漿中M-II濃度(10)

表6 薬物動態パラメータ (148例, 平均値±S.D.)

ラメルテオン

	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 _∞ (%)
ラメルテオン錠 8mg「サワイ」	7.416 ±12.373	7.470 ±12.381	5.031 ±8.078	0.83 ±0.30	0.659 ±0.126	1.10 ±0.27	1.67 ±0.29	98.1 ±2.7
ロゼレム錠8mg	7.256 ±12.313	7.315 ±12.337	4.512 ±7.208	0.85 ±0.34	0.655 ±0.147	1.15 ±0.46	1.73 ±0.33	98.0 ±3.9
分散分析結果*	—	p=0.3094	—	p=0.4338	p=0.3544	—	p=0.0581	—

* : p<0.05で有意差あり

M-II

	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 _∞ (%)
ラメルテオン錠 8mg「サワイ」	186.36 ±52.70	191.87 ±57.28	56.62 ±14.91	1.11 ±0.39	0.340 ±0.085	2.16 ±0.50	3.15 ±0.40	97.5 ±1.8
ロゼレム錠8mg	186.95 ±50.86	192.54 ±55.20	55.61 ±15.55	1.14 ±0.53	0.337 ±0.082	2.17 ±0.49	3.19 ±0.42	97.5 ±1.8

表7 生物学的同等性解析結果

ラメルテオン

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.98)～log(1.10)	log(1.02)～log(1.19)
対数値の平均値の差	log(1.04)	log(1.11)

* : 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

およびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は, log(0.98)～log(1.10) およびlog(1.02)～log(1.19) 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, ラメルテオン錠8mg「サワイ」とロゼレム錠8mgは, 生物学的に同等であると判定された(表7)。

4. 安全性

本治験において, 被験者4例に8件の有害事象が認められたが, すべて軽度で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8)。

Ⅲ 考 察

ジェネリック医薬品のラメルテオン錠8mg「サワイ」について, 先発医薬品であるロゼレム錠8mg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。

その結果, ラメルテオンについて, 両製剤のAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80)～log(1.25) の範囲内であった。参考パラメータの分散分析において, いずれのパラメータでも製剤間到有

表8 有害事象一覧

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
109	血中ナトリウム減少	軽度	ロゼレム錠8mg	回復	関連あるかもしれない
	血中クロール減少	軽度	ロゼレム錠8mg	回復	関連あるかもしれない
116	頭痛	軽度	ラメルテオン錠8mg「サワイ」	回復	明らかに関連あり
	悪心	軽度	ラメルテオン錠8mg「サワイ」	回復	明らかに関連あり
	頭痛	軽度	ロゼレム錠8mg	回復	明らかに関連あり
127	アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	ロゼレム錠8mg	回復	関連なし
137	悪心	軽度	ラメルテオン錠8mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	嘔吐	軽度	ラメルテオン錠8mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり

意差は認められなかった。なお、活性代謝物 M-II の薬物動態パラメータの平均値において製剤間に大きな差はみられなかった。

したがって、ラメルテオン錠8mg「サワイ」とロゼレム錠8mgは生物学的に同等であると判定された。また、本治験で認められた有害事象はすべて軽度で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。

以上の試験結果より、ラメルテオン錠8mg「サワイ」とロゼレム錠8mg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た。

利益相反

ラメルテオン錠8mg「サワイ」の生物学的同等性試験は、沢井製薬株式会社からの委託により契約を締結して、医療法人社団勲和会 愛和クリニックおよび医療法人社団薬善会 つくば国際臨床薬理クリニックで実施した。

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号および令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号にて一部改正）〕

（受理日：2022年9月28日）