

ブデホル吸入粉末剤「JG」の生物学的同等性試験

ブデホル吸入粉末剤30吸入/60吸入「JG」は、ステロイド薬であるブデソニドと長時間作動性 β_2 刺激薬であるホルモテロールフマル酸塩水和物を主薬としたドライパウダー吸入式喘息・COPD治療配合剤である。今回、「吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方※」に準じ、製剤学的同等性試験、薬物動態試験および臨床試験を実施し、標準製剤との生物学的同等性を検証した。なお、本生物学的同等性試験実施にあたり、審査当局に事前相談し、試験計画を立案し実施した。

A. 製剤学的同等性試験 (*in vitro*)

代表的な患者集団を対象として行った治療学的同等性評価(C. 臨床試験)を補完するために実施する試験

(有効成分の患部への到達量が製剤学的特性に大きく依存する場合)

B. 薬物動態試験

試験製剤が標準製剤の全身移行量と同程度又は許容される程度であることを確認する試験

C. 臨床試験

代表的な患者集団を対象として並行群間比較試験又はクロスオーバー試験を実施し治療学的同等性を評価する試験

(吸入粉末剤の生物学的同等性の評価に当たっては、原則として実施が必要)

※吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について
<事務連絡 平成28年3月11日 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課>
<http://www.pmda.go.jp/files/000210452.pdf> (令和2年1月10日現在)

— A. 製剤学的同等性試験 —

1. 試験方法

試験製剤(ブデホル吸入粉末剤60吸入「JG」)と標準製剤(ドライパウダー式吸入剤、60吸入)において、吸入量均一性及び微粒子量を3流量で測定した。

- 吸入量均一性:1吸入中に含まれる有効成分量の検証
ドーズユニットサンプリング(送達薬剤捕集)装置で測定
- 微粒子量:肺に到達できる有効成分量の検証(粒子径範囲:0.5~5μm)
アンダーセンカスケードインパクトで測定
- 流量:
 - ・40L/min:薬効試験の対象患者よりも重症の患者を想定した吸入流量
 - ・60L/min:薬効試験の対象患者の中心的吸入流量
 - ・90L/min:薬効試験の対象患者よりも軽症の患者を想定した吸入流量

2. 試験結果

吸入量均一性:

表1 ブデソニド

吸入流量 (L/min)	平均送達量の平均値(%LC)		平均値の差の 90%信頼区間(%)
	標準製剤	試験製剤	
40	83.7	88.1	1.54~9.07*
60	95.8	92.9	-6.20~-0.02*
90	97.0	101.6	0.96~8.40*

表2 ホルモテロールフマル酸塩水和物

吸入流量 (L/min)	平均送達量の平均値(%LC)		平均値の差の 90%信頼区間(%)
	標準製剤	試験製剤	
40	79.1	85.9	4.91~12.31*
60	92.1	92.2	-3.57~3.72*
90	92.8	102.3	6.52~14.07*

*:90%信頼区間が±15%以内

微粒子量(粒子径範囲:0.5~5μm):

表3 ブデソニド

吸入流量 (L/min)	平均送達量の平均値(%LC)		平均値の差の 90%信頼区間(%)
	標準製剤	試験製剤	
40	42.4	40.6	-9.25~0.81*
60	60.4	60.2	-3.74~3.04*
90	58.5	60.7	-0.36~7.99*

表4 ホルモテロールフマル酸塩水和物

吸入流量 (L/min)	平均送達量の平均値(%LC)		平均値の差の 90%信頼区間(%)
	標準製剤	試験製剤	
40	39.3	38.7	-7.10~4.19*
60	57.9	61.2	2.82~8.65*
90	53.3	60.7	9.49~18.48**

*:90%信頼区間が±15%以内、**:90%信頼区間が+15%を超える

3. 結論

吸入量均一性の結果より、試験製剤と標準製剤において1吸入中に含まれる有効成分の量は同等であると考えられた。また、微粒子量の結果より、試験製剤と標準製剤において肺に到達できる有効成分量は90L/minにおいて差異がみられたが、これらの差異が有効性、安全性に及ぼす影響は極めて小さいと考えられた。

以上より、両剤は製剤学的に同等と確認された。

— B. 薬物動態試験 —

1. 試験方法

(1)被験者

健康成人男性

(2)投与方法

試験製剤(ブデホル吸入粉末剤60吸入「JG」)と標準製剤(ドライパウダー式吸入剤、60吸入)をクロスオーバー法にてそれぞれ4吸入(ブデソニドとして640 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として18 μ g)単回吸入投与した。投与前10時間から投与後4時間まで絶食、投与前1時間から投与後4時間までは絶飲とした。

投与前及び投与後0.05、0.083、0.117、0.167、0.25、0.33、0.67、1、2、3、4、6、8、10及び12時間に採血を行い、遠心分離にて分離後、血漿を採取し測定検体とした。

(3)測定対象・方法

血漿中未変化体(ブデソニド及びホルモテロール)

液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法(LC-MS/MS法)

(4)評価

試験製剤と標準製剤の C_{max} の対数変換値について、分散分析を行い被験者内変動要因の薬剤に有意差($p < 0.05$)が認められない場合、試験製剤の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないこととする。

2. 試験結果

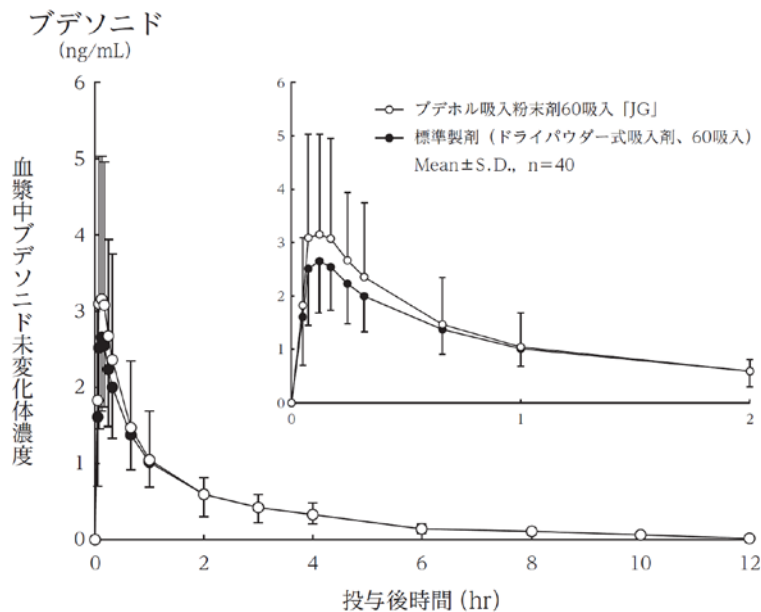


図1 血漿中ブデソニド未変化体濃度推移

表1 薬物動態パラメータ:ブデソニド(Mean \pm S.D., n=40)

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng \cdot hr/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ブデホル吸入粉末剤60吸入「JG」	3.3986 \pm 1.9668	4.5924 \pm 2.2874	0.15 \pm 0.13	2.93 \pm 0.77
標準製剤(ドライパウダー式吸入剤、60吸入)	2.8037 \pm 0.9507	4.3761 \pm 1.5019	0.13 \pm 0.04	3.01 \pm 0.81

C_{max} :最高血漿中濃度、 AUC_{0-12} :0~12時間の血漿中濃度-時間曲線下面積、 T_{max} :最高血漿中濃度到達時間、 $T_{1/2}$:消失半減期
血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

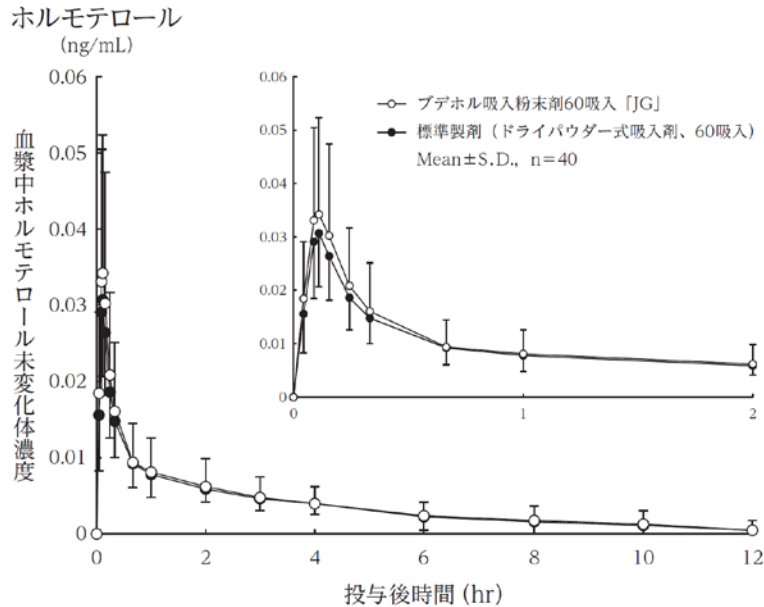


図2 血漿中ホルモテロール未変化体濃度推移

表2 薬物動態パラメータ:ホルモテロール (Mean±S.D., n=40)

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ブデホル吸入粉末剤60吸入「JG」	0.0351±0.0185	0.0479±0.0296	0.11±0.02	4.85±2.14
標準製剤(ドライパウダー式吸入剤、60吸入)	0.0314±0.0102	0.0452±0.0201	0.11±0.02	4.68±2.28

C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_{0-12} : 0~12時間の血漿中濃度-時間曲線下面積、 T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $T_{1/2}$: 消失半減期
血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表3 C_{max} の対数変換値の分散分析結果<被験者内変動:薬剤>

	p値	評価
ブデソニド	0.2425	有意差なし
ホルモテロール	0.5670	有意差なし

3. 結論

試験製剤と標準製剤の血漿中ブデソニド及び血漿中ホルモテロールの C_{max} の対数変換値について分散分析を行った結果、被験者内変動要因の薬剤のp値がそれぞれ0.2425及び0.5670と有意差は認められず、試験製剤の C_{max} は標準製剤を上回らないことが確認された。

以上より、両剤の全身移行量は同程度であると認められた。

— C. 臨床試験 —

1. 試験方法

(1)被験者

次の治療を継続的に受けている気管支喘息患者

- ・吸入ステロイド剤
- ・吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用

(2)投与方法

治験薬投与前2週間を観察期間とし、すべての被験者に対しドライパウダー吸入ステロイド剤を1回2吸入(ブデソニドとして400 μ g)、1日2回、2週間投与した。

試験製剤(ブデホル吸入粉末剤60吸入「JG」)または標準製剤(ドライパウダー式吸入剤、60吸入)を部分遮蔽、並行群間比較試験で1回2吸入(ブデソニドとして320 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として9 μ g)、1日朝夜2回、8週間投与した。

(3)検査項目、時期

スパイロメトリーによるFEV₁

FEV₁: 1秒量 努力性肺活量で、最初の1秒で吐出した空気量 <Forced expiratory volume in 1 second>

治験薬投与前及び治験薬投与8週時(吸入前)

(4)評価パラメータ及び同等性の判定

治験薬投与8週時(吸入前)のトラフFEV₁の治験薬投与前FEV₁<ベースライン>からの変化量

ベースラインからの変化量の治療群間差の95%信頼区間が ± 0.185 Lの範囲内の場合に同等と判定

2. 試験結果

表1 吸入8週時(吸入前)のトラフFEV₁のベースラインからの変化量(L)

投与群	症例数	ベースラインからの変化量 (吸入8週時(吸入前))(L) 平均値 \pm 標準偏差	群間差 [95%信頼区間]
ブデホル吸入粉末剤60吸入 「JG」	126	0.065 \pm 0.263	-0.036 [-0.101,0.029]
標準製剤(ドライパウダー式 吸入剤、60吸入)	122	0.101 \pm 0.252	

3. 結論

試験製剤と標準製剤の治療群間差の95%信頼区間は-0.101L \sim 0.029Lと ± 0.185 Lの範囲内であった。

以上より、両剤の治療学的同等性が確認された。

令和2年1月

002