

ラメルテオン錠8mg「JG」の生物学的同等性試験

1. 試験目的

ラメルテオン錠8mg「JG」は、メラトニン受容体アゴニストのラメルテオンを主薬とする入眠困難改善薬である。今回、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い試験を実施し、ロゼレム錠8mgとの生物学的同等性を検証した。

2. 試験方法

(1) 被験者

健康成人男子

(2) 投与・採血方法

ラメルテオン錠8mg「JG」とロゼレム錠8mgをクロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ラメルテオンとして8mg)を水150mLとともに絶食単回経口投与した。投与前10時間は絶食、投与前1時間及び投与後4時間は絶飲食とした。

投与前、投与後0.17、0.33、0.5、0.67、0.83、1、1.17、1.33、1.5、1.75、2、3、4、6、8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

血漿中主代謝物(M-II): 主要評価対象物質*

血漿中ラメルテオン: 副次評価対象物質

液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法(LC-MS/MS法)

※ラメルテオンは初回通過効果を大きく受けるため血漿中濃度のばらつきが大きくなること、及び主代謝物M-IIが本薬の薬理活性に重要な比重を占めていると言われていることから、主代謝物M-IIを主要評価対象とした。

3. 試験結果

(1) 主要評価対象物質: 主代謝物(M-II)

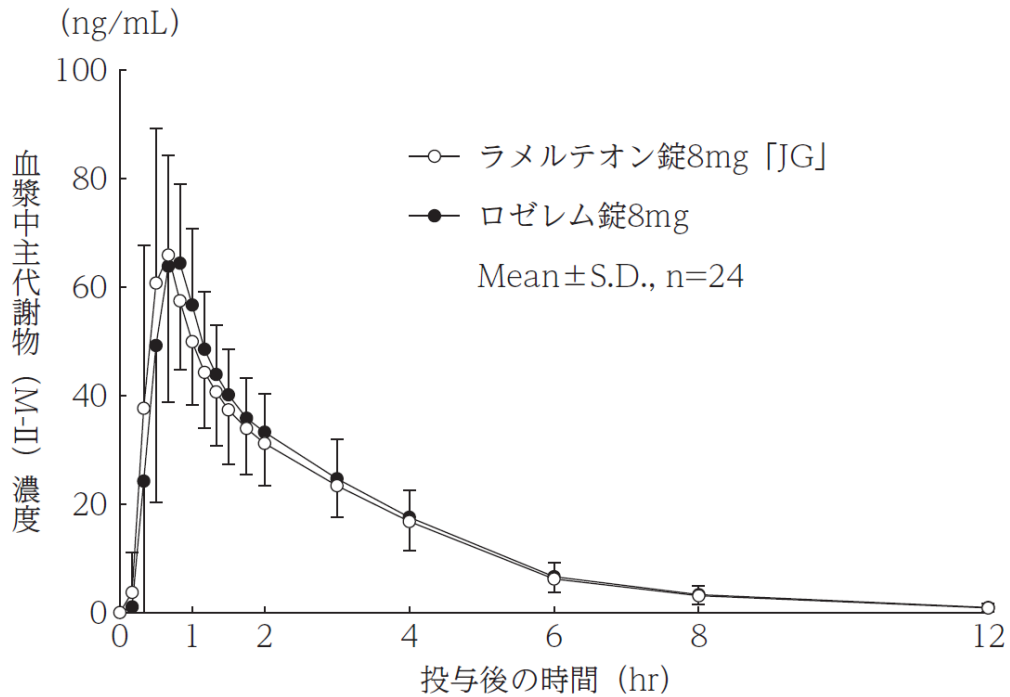


図1 血漿中主代謝物(M-II)濃度推移

表1 血漿中主代謝物(M-II)薬物動態パラメータ (Mean ± S.D., n=24)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ラメルテオン錠8mg「JG」	167.685 ± 42.252	73.231 ± 19.291	0.67 ± 0.21	2.02 ± 0.43
ロゼレム錠8mg	172.589 ± 37.756	76.922 ± 19.618	0.85 ± 0.50	2.00 ± 0.41

AUC₀₋₁₂: 0~12時間の血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度、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2 血漿中主代謝物(M-II)同等性の判定結果

両剤の対数値	AUC ₀₋₁₂	C _{max}
平均値の差	log(0.9652)	log(0.9476)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.9314) ~ log(1.0002)	log(0.8554) ~ log(1.0497)

(2) 副次評価対象物質:ラメルテオン

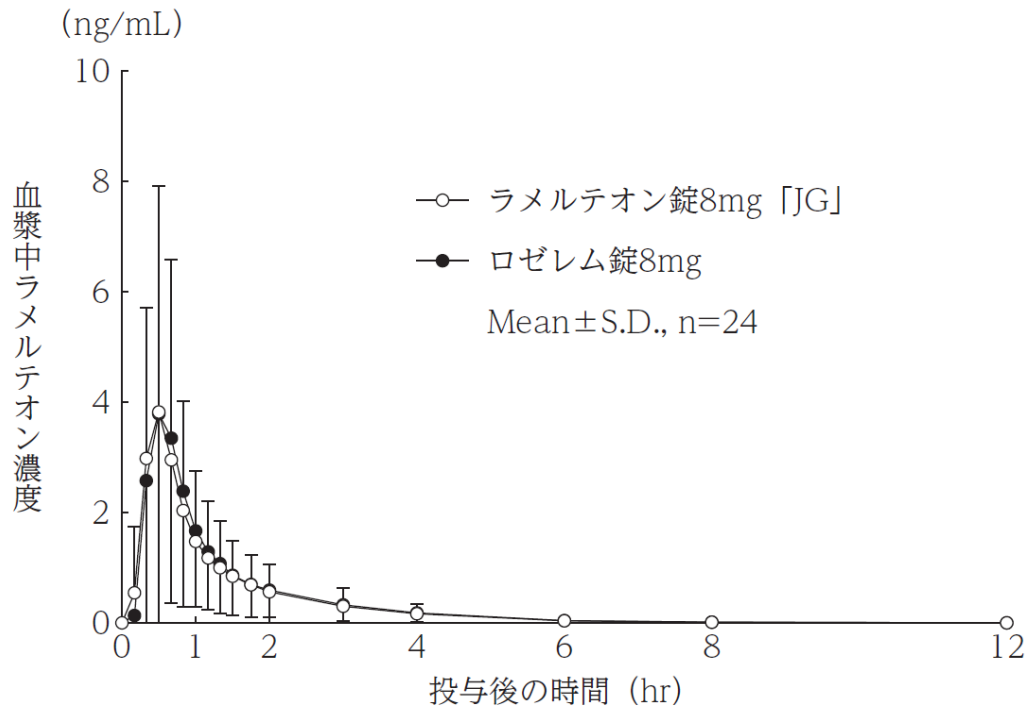


図2 血漿中ラメルテオン濃度推移

表3 血漿中ラメルテオン薬物動態パラメータ(Mean±S.D., n=24)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ラメルテオン錠8mg「JG」	4.025±3.149	4.559±4.279	0.52±0.19	1.09±0.19
ロゼレム錠8mg	4.149±3.312	4.646±4.367	0.65±0.22	1.15±0.35

AUC₀₋₁₂: 0~12時間の血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度、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4 血漿中ラメルテオン同等性の判定結果

両剤の対数値	AUC ₀₋₁₂	C _{max}
平均値の差	log(0.9628)	log(1.0183)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.8557)~log(1.0832)	log(0.8778)~log(1.1813)

4. 結論

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い試験を実施し、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両剤のAUC及びC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、ラメルテオン錠8mg「JG」とロゼレム錠8mgの生物学的同等性が確認された。

2024年1月

002