



レボセチリジン塩酸塩 OD 錠 5 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

中川美聡^{1)*} / 竹内 譲^{2)*} / 木綿梢里³⁾ / 平栗貢一³⁾ /
佐々木啓徳³⁾ / 大西明弘^{4)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のレボセチリジン塩酸塩 OD 錠 5 mg 「サワイ」と先発医薬品であるザイザル[®]錠 5 mg 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。レボセチリジン塩酸塩 OD 錠 5 mg 「サワイ」は口腔内崩壊錠であるため、「水なしで服用する試験」と「水で服用する試験」を実施した。

レボセチリジンの血漿中濃度より、両製剤の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) と最高血漿中濃度 (Cmax) を算出し、バイオアベイラビリティを比較した結果、いずれの試験においても両製剤の AUC_t と Cmax 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」¹⁾ の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。なお、本試験において認められた有害事象は、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。

したがって、レボセチリジン塩酸塩 OD 錠 5 mg 「サワイ」は、ザイザル[®]錠 5 mg と治療学的に同等であると考えられた。

キーワード：レボセチリジン, ジェネリック医薬品, 生物学的同等性試験, 血漿中濃度, 日本人健康成人男性

はじめに

レボセチリジンは血液脳関門を通過しにくい非鎮静性 H₁ 受容体拮抗薬である。ヒスタミンと受容体を競合しその作用を遮断することでアレルギー反応

を抑制する。

わが国では、レボセチリジンを有効成分とする製剤としてザイザル[®]錠 (グラクソ・スミスクライン株式会社) が上市されている。

レボセチリジン塩酸塩 OD 錠 5 mg 「サワイ」は、

表 1 治 験 薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
レボセチリジン塩酸塩 OD 錠 5 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠 (口腔内崩壊錠)	1 錠中, レボセチリジン塩酸塩 5 mg を含有
ザイザル [®] 錠 5 mg	グラクソ・スミスクライン 株式会社	フィルム コーティング錠	

1) 医療法人相生会 福岡みらい病院 2) 一般社団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院
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 * : 治験責任医師 ** : 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)

表 3-2 治験スケジュール表 (水で服用する試験)

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	血圧・脈拍数・体温	12誘導心電図	臨床検査	食事
同 意 取 得											
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	18:00	入 院									
	19:00	—									○
投与日 (入院2日目)	6:00	—		○		○		○	○	○	
	9:00	0	○		↑						
	9:10	0.17		○							
	9:20	0.33		○							
	9:40	0.67		○							
	10:00	1		○							
	10:30	1.5		○							
	11:00	2		○		○		○			
	12:00	3		○							
	13:00	4		○							○
	15:00	6		○							
	17:00	8		○							
	19:00	—									○
	21:00	12		○							
入院3日目	9:00	24		○		○		○			○
	13:00	—									○
	19:00	—									○
退院日 (入院4日目)	9:00	48		○		○		○	○		
	11:00	退 院									

1錠中にレボセチリジン塩酸塩を5mg含有する口腔内崩壊錠で、先発医薬品であるザイザル[®]錠5mg (グラクソ・スミスクライン株式会社) と有効成分および効能・効果が同一で、用法・用量が既承認の範囲にあるが、剤形の異な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、持続性選択H₁受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤である。

本治験の計画・立案時点にはザイザル[®]OD錠が未発売であったことから、レボセチリジン塩酸塩OD錠5mg「サワイ」とザイザル[®]錠5mgについて、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同

等性試験ガイドライン²⁾に従って、生物学的同等性試験を実施した。また、レボセチリジン塩酸塩OD錠5mg「サワイ」は口腔内崩壊錠のため、「医薬品承認申請ガイドブック³⁾に従い、「水なしで服用する試験」と「水で服用する試験」を行った。

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、治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、「水なしで服用する試験」は2017年8月から同年9月に医療法人相生会 福

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	血圧, 脈拍数, 体温, 12誘導心電図
血液学的検査	赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分類 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)
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, LD, γ -GT, ナトリウム, カリウム, クロール, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖
尿 検 査	比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン
免疫学的検査*	HBs抗原, 梅毒TP抗体, RPR法, HCV抗体, HIV抗原・抗体
尿中薬物検査*	フェンシクリジン類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 覚せい剤, 大麻, モルヒネ 系麻薬, バルビツール酸類, 三環系抗うつ剤
クレアチニン クリアランス*	血清クレアチニン値から Cockcroft-Gault 推定式にて算出した推定値 = $[(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})] / [72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})]$

* : 事前検診のみで実施した

表5 生物学的同等性の判定基準

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータ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と判定する。
なお, 上記の判定基準に適合しない場合でも, 試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ であり, 且つ, ガイドラインに定める溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には, 生物学的に同等と判定する。ただし, この規定が適用されるのは, 被験者数20名(1群10名)以上で実施された場合に限られる。

岡みらい病院にて, 「水で服用する試験」は2019年1月に一般社団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院にて実施された。

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, 薬物の代謝・排泄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, クレアチンクリアランスが80 mL/min以上で, 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20名を1群10名の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錠を投与した。「水なしで服用する試験」ではレボセチリジン塩酸塩OD錠5 mg「サワイ」を水なしで唾液とともに, ザイザル®錠5 mgを水150 mLとともに服用させた。「水で服用する試験」では両製剤を水150 mLとともに服用させた。なお, 治験薬投与前1時間と投与後2時間は絶飲とし, 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・嗜好品の摂取や姿勢および行動・運動等を制限した。各期の治験薬投与前日(入院日)から投与後48時間(退院日)の諸検査終了時までには, 被験者を実施医療機関に入院させて管理した。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, 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

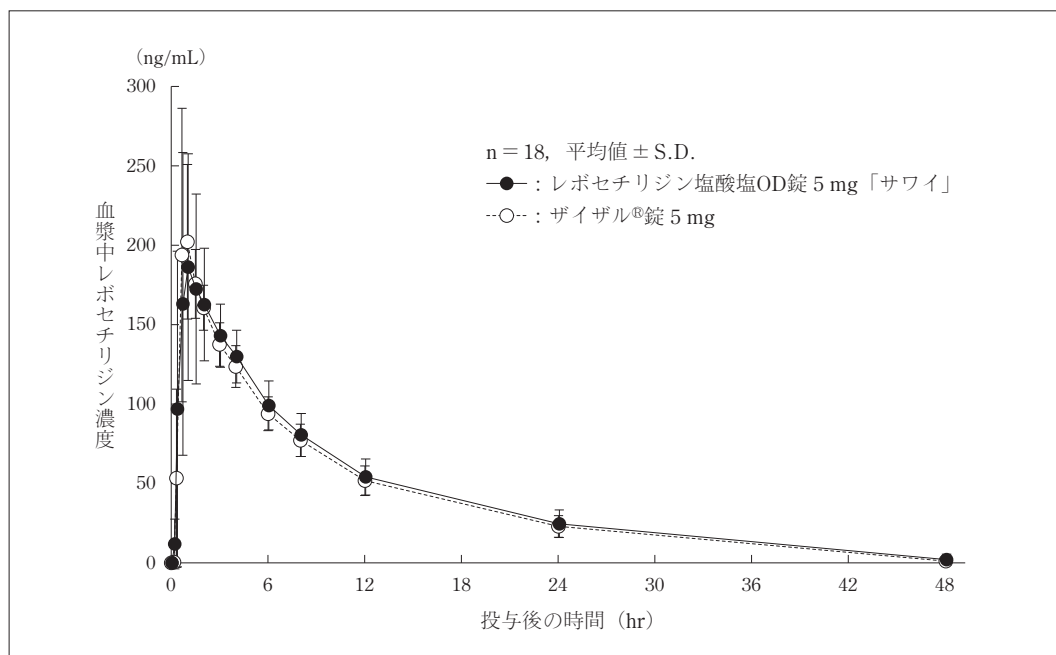


図1 水なしで服用する試験の血漿中レボセチリジン濃度

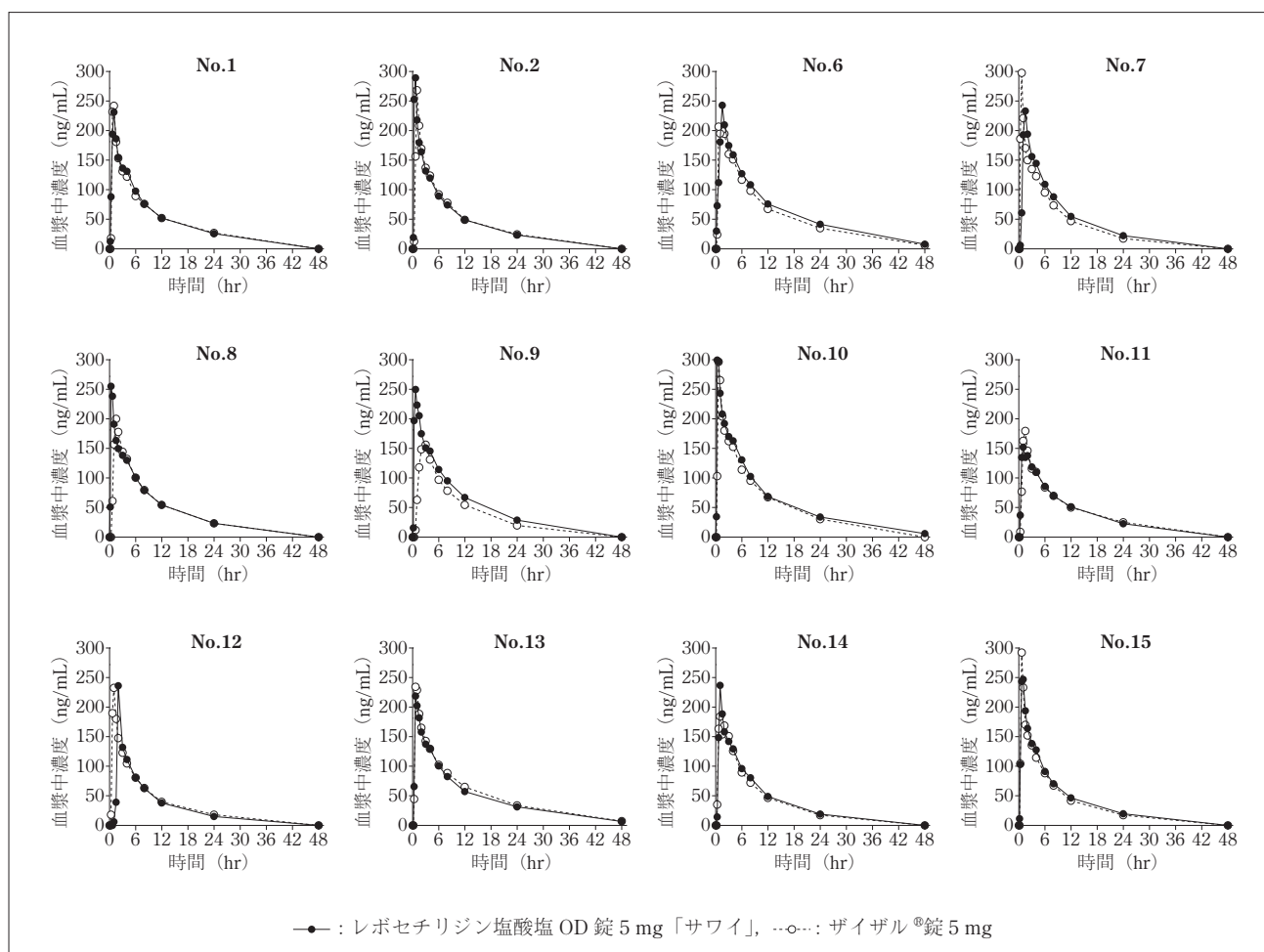


図2-1 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中レボセチリジン濃度

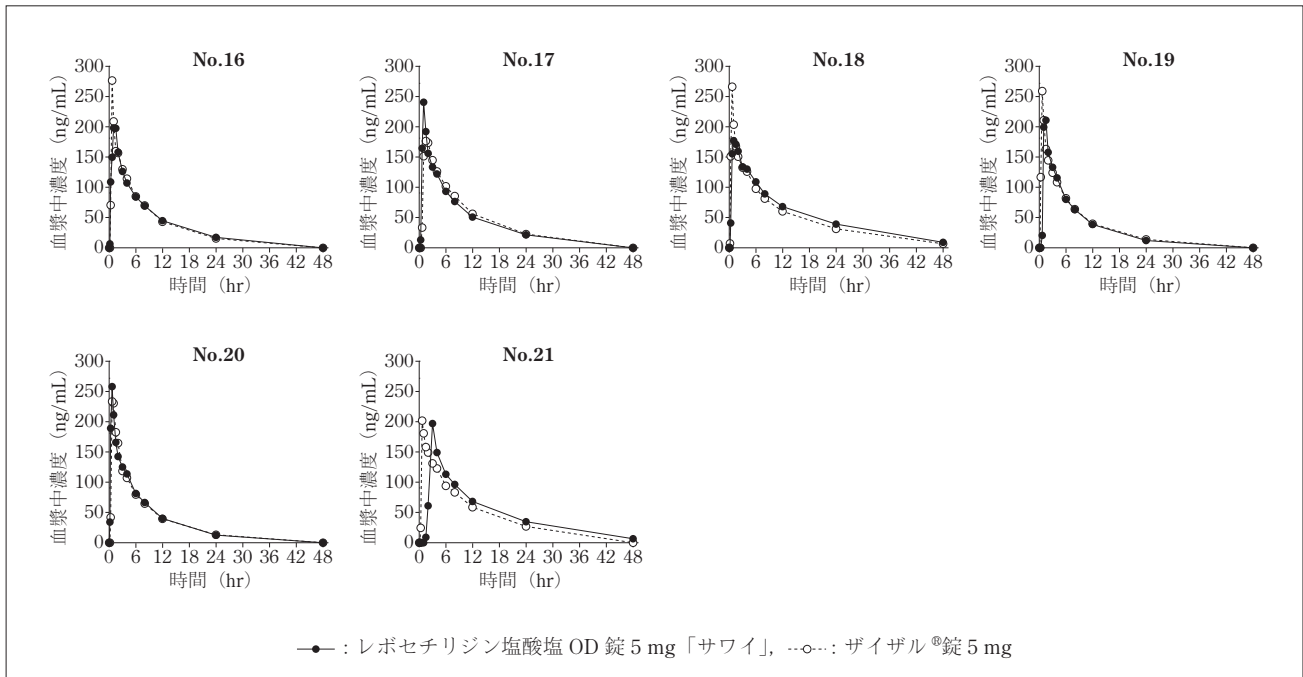


図 2-2 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中レボセチリジン濃度

表 6 水なしで服用する試験の薬物動態パラメータ (n = 18, 平均値 ± S.D.)

	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 _∞ (%)
レボセチリジン塩酸塩 OD錠5mg「サワイ」	2044.77 ± 400.16	2088.61 ± 446.41	231.88 ± 36.23	1.10 ± 0.64	0.077 ± 0.013	9.28 ± 1.50	10.46 ± 1.56	98.3 ± 2.3
ザイザル [®] 錠5mg	1953.76 ± 303.08	1990.45 ± 344.84	233.60 ± 44.72	1.01 ± 0.59	0.077 ± 0.012	9.16 ± 1.45	10.18 ± 1.22	98.4 ± 2.3
分散分析結果*	—	p = 0.0455	—	p = 0.7411	p = 0.3688	—	p = 0.1620	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表 7 水なしで服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(1.01) ~ log(1.08)	log(0.92) ~ log(1.11)
対数値の平均値の差	log(1.05)	log(1.01)

* : 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

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, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 時間 (合計 14 時点) の血漿中レボセチリジン濃度を LC/MS 法で測定した。

7. 統計解析

治験薬投与後 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (Cmax) 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, tmax 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。統計解析には BESTS (株式会社 CAC

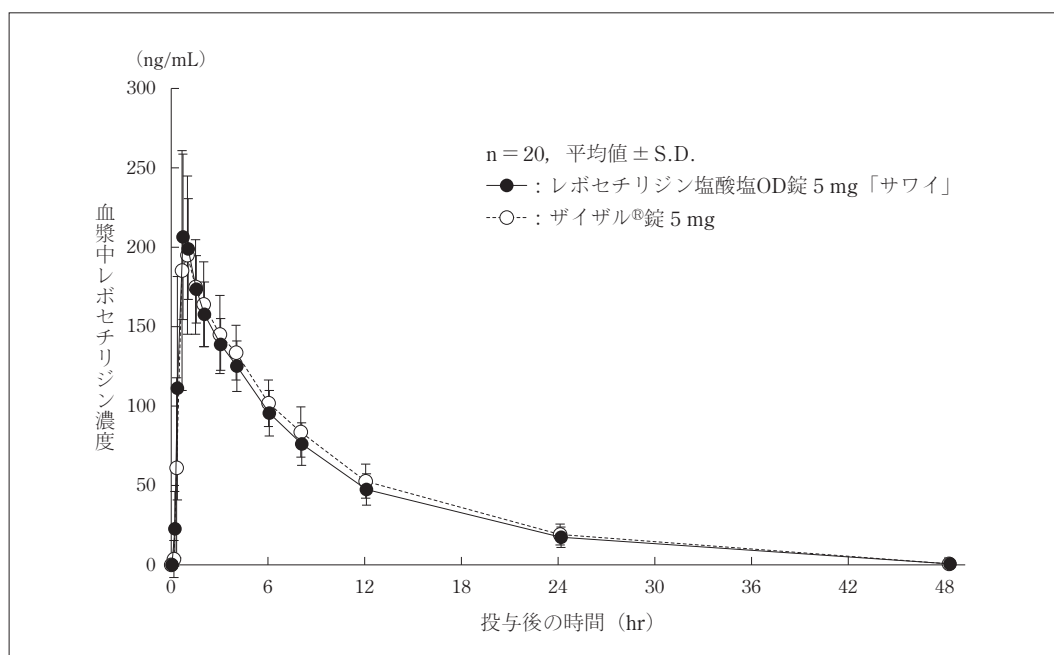


図3 水で服用する試験の血漿中レボセチリジン濃度

クロア) 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」の判定基準(表5)に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)～log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。また、この範囲外であっても、本治験が被験者数20名(1群10名)以上で実施され、両製剤の溶出挙動が類似の場合には、対数値の平均値の差がlog(0.90)～log(1.11)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。

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。

II. 結 果

1. 水なしで服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した18例を薬物動態の評価対象と

し、自己都合により脱落した3例を含む21例(1例:補充)を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～34歳(平均22.5歳)、体重は51.3～74.3kg(平均62.3kg)、BMIは18.5～24.9(平均21.2)であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図1、各被験者の血漿中濃度推移を図2、薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表6に示した。血漿中レボセチリジン濃度は製剤間で類似した推移を示したが、AUC_∞で製剤間に有意差が認められた。その他のパラメータにおいては製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中レボセチリジン濃度より求めたAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(1.01)～log(1.08)およびlog(0.92)～log(1.11)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、レボセチリジン塩酸塩OD錠5mg「サワイ」とザイザル®錠5mgは、「水なしで服用する試験」において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、有害事象は認められなかった。

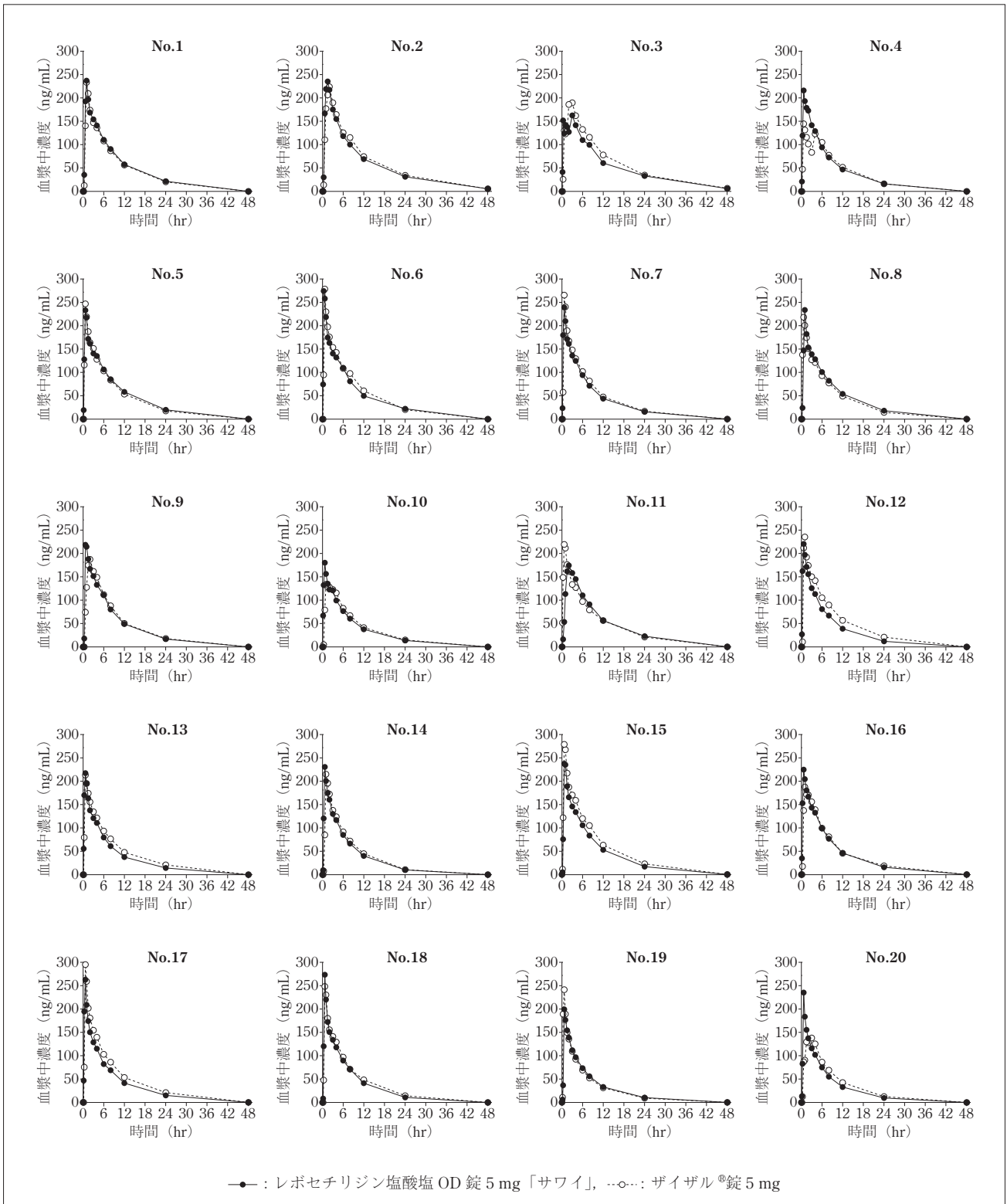


図4 水で服用する試験の各被験者の血漿中レボセチリジン濃度

2. 水で服用する試験

1) 対象被験者

被験者 20 例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は 21 ~ 43 歳 (平均 30.3

歳), 体重は 53.4 ~ 68.0 kg (平均 60.7 kg), BMI は 18.8 ~ 24.2 (平均 21.1) であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図 3, 各被験者の血漿中濃

表8 水で服用する試験の薬物動態パラメータ (n = 20, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
レボセチリジン塩酸塩 OD錠5mg「サワイ」	1833.75 ± 310.69	1823.41 ± 336.12	225.34 ± 29.35	0.91 ± 0.61	0.094 ± 0.013	7.53 ± 1.09	9.14 ± 1.12	100.8 ± 1.6
ザイザル [®] 錠5mg	1943.13 ± 355.31	1930.44 ± 382.43	219.87 ± 45.66	1.12 ± 0.76	0.094 ± 0.012	7.51 ± 1.03	9.46 ± 1.01	100.9 ± 1.6
分散分析結果*	—	p = 0.0115	—	p = 0.2051	p = 0.9253	—	p = 0.0197	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表9 水で服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC _t	C _{max}
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.91) ~ log(0.98)	log(0.96) ~ log(1.12)
対数値の平均値の差	log(0.95)	log(1.04)

* : 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

表10 有害事象

試験	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
水で服用する 試験	4	異常感	軽度	ザイザル [®] 錠5mg	回復	関連あるかもしれない

度推移を図4, 薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表8に示した。血漿中レボセチリジン濃度は製剤間で類似した推移を示したが, AUC_∞およびMRTで製剤間に有意差が認められた。その他のパラメータにおいては製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中レボセチリジン濃度より求めたAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, log(0.91) ~ log(0.98) および log(0.96) ~ log(1.12) 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, レボセチリジン塩酸塩OD錠5mg「サワイ」とザイザル[®]錠5mgは, 「水で服用する試験」において生物学的に同等であると判定された(表9)。

4) 安全性

本治験において, 被験者1例に1件の有害事象が認められたが, 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いことが確認された(表10)。

III. 考 察

今回, ジェネリック医薬品のレボセチリジン塩酸塩OD錠5mg「サワイ」について, 先発医薬品であるザイザル[®]錠5mg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。レボセチリジン塩酸塩OD錠5mg「サワイ」は口腔内崩壊錠であることから「水なし服用する試験」と「水で服用する試験」を行い, 血漿中レボセチリジン濃度から求めたパラメータを用いて生物学的同等性を評価した。

その結果, 「水なし服用する試験」, 「水で服用する試験」の両投与条件下で, 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, 「水なしで服用する試験」のAUC_∞で, 「水で服用する試験」のAUC_∞およびMRTで, 製剤間に有意差が認められたが, これは検出力が非常に高かったことによりわずかな差が有意な差として検出されたものであり, 両製剤の有効性及び安全性に差を生じさせるものではないと

考えられた。その他の参考パラメータでは、製剤間に有意差は認められなかった。以上のことから、レボセチリジン塩酸塩 OD錠 5 mg「サワイ」とザイザル[®]錠 5 mg は、生物学的に同等であると判定された。

なお、本治験において認められた有害事象は、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、レボセチリジン塩酸塩 OD錠 5 mg「サワイ」とザイザル[®]錠 5 mg 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られる。

利益相反

レボセチリジン塩酸塩 OD錠 5 mg「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、医療法人相生会 福岡みらい病院及び一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院で実施した。

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日医薬審発786号, 平成18年11月24日薬食審査発第1124004号および平成24年2月29日薬食審査発0229第10号にて一部改正))
- 2) 剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン (平成13年5月31日医薬審発第783号)
- 3) 財団法人 日本薬剤師研修センター編集: 医薬品承認申請ガイドブック2000