



# レボセチリジン塩酸塩シロップ 0.05% 「アメル」 / 「トーワ」 / 「ニプロ」 / 「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

信岡史将<sup>1)\*</sup> / 才木良則<sup>2)</sup> / 鈴木良典<sup>3)</sup> / 中尾一輝<sup>4)</sup> / 中川秀稔<sup>5)</sup> / 佐々木啓徳<sup>6)</sup>

## ● 要旨

ジェネリック医薬品のレボセチリジン塩酸塩シロップ 0.05%「アメル」/「トーワ」/「ニプロ」/「サワイ」と、先発医薬品であるザイザル<sup>®</sup>シロップ 0.05%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 30 時間までの血漿中レボセチリジン濃度より、最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) と両製剤の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-t</sub>) を算出し、バイオアベイラビリティを比較した。その結果、両製剤 C<sub>max</sub> と AUC<sub>0-t</sub> と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。なお、本試験において有害事象は認められず、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シロップ 0.05%「アメル」/「トーワ」/「ニプロ」/「サワイ」は、ザイザル<sup>®</sup>シロップ 0.05%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 H<sub>1</sub> 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、レボセチリジン塩酸塩を有効成分とする製剤としてザイザル<sup>®</sup>シロップ 0.05% (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シロップ 0.05%「アメル」/「トーワ」/「ニプロ」/「サワイ」(以下、試験製剤と記載する。)は、先発医薬品であるザイザル<sup>®</sup>シロップ 0.05% (以下、標準製剤と記載する。)と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品として開発された、持続性選択 H<sub>1</sub> 受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤である。

1) 医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニック (実施当時: 医療法人社団 順信会 板橋メディカルクリニック)

2) 東亜薬品株式会社 研究開発本部 3) 共和薬品工業株式会社 研究開発本部

4) 東和薬品株式会社 製剤技術本部 臨床開発部 5) ニプロ株式会社 医薬品研究所 臨床開発部

6) 沢井製薬株式会社 開発部 \* : 試験担当医師

### 【著者連絡先】

東亜薬品株式会社 研究開発本部 才木良則 (〒 939-3542 富山県富山市水橋開発 277-10)

共和薬品工業株式会社 研究開発本部 鈴木良典 (〒 530-0005 大阪市北区中之島 3-2-4)

東和薬品株式会社 製剤技術本部 臨床開発部 中尾一輝 (〒 570-0081 大阪府守口市日吉町 2 丁目 5 番 15 号)

ニプロ株式会社 医薬品研究所 臨床開発部 中川秀稔 (〒 525-0055 滋賀県草津市野路町 3023 番地)

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1 治験薬

治験薬	製造販売元	剤形	成分・組成
試験製剤	東亜薬品株式会社, 共和薬品工業株式会社, 東和薬品株式会社, ニプロ株式会社および 沢井製薬株式会社	シロップ剤	1 mL 中, レボセチリジン塩酸塩 0.5 mg を含有
標準製剤	グラクソ・スミスクライン株式会社		

今回、試験製剤と標準製剤との治療学的同等性を保証するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>1)</sup>に従って生物学的同等性試験を実施した。

## I. 対象と方法

本治験の実施に際しては「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た。本試験は、2018年8月に医療法人社団 順信会 板橋メディカルクリニックにて実施した。

### 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40歳以下の日本人健康成人男性を対象とした。

治験薬投与前4週間以内にスクリーニング検査を行い、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、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22名を1群11名の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は3日間以上とした(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10 mL (レボセチリジン塩酸塩5 mg 含有)を水140 mLとともに投与した。なお、治験薬投与前1時間と投与後4時間は絶飲とし、投与後4時間は絶食とした。

表2 治験デザイン

被験者数	第I期	休薬期間	第II期
11	試験製剤	3日間以上	標準製剤
11	標準製剤		試験製剤

### 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)から治験薬投与後30時間(退院日)の諸検査終了時までは、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、全被験者で同一の献立とした。

### 5. 観察検査項目・時期

治験スケジュール表(表3)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, 1.5, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 30時間(合計13時点)の血漿中レボセチリジン濃度をLC-MS/MS法で測定した。

### 7. 統計解析

治験薬投与後30時間までの最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)と血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>0-t</sub>)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<sub>∞</sub>, MRT, kel, t<sub>max</sub>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SAS<sup>®</sup>9.4(TS1M4以上)を用いた。

表3 治験スケジュール表

試験日	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)	入 院										
	—								○	○	
投与日 (入院2日目)	~0		○	↑	○		○	○			
	0	○									
	0.17		○								
	0.33		○								
	0.67		○								
	1		○		○		○				
	1.5		○								
	2		○								
	3		○								
	4		○								○
	6		○								
	9										
入院3日目	12		○								
	24		○		○		○	○	○	○	
	28									○	
	30		○								
	30~	↓ 退 院									

表4 観察検査項目

診 察	問診, 視診, 聴診, 打診, 触診
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	血圧 (座位), 脈拍数 (座位), 体温 (腋窩), 標準12誘導心電図
血液学的検査	WBC, RBC, Hb, Ht, Plt, 白血球分画 (Bas, Eos, Neut, Lym, Mon)
血液生化学的検査	TP, A/G比, Alb, T-Bil, AL-P, AST (GOT), ALT (GPT), LDH, $\gamma$ -GTP, T-Cho, TG, UA, BUN, CRE, 血清電解質 (Na, K, Cl), 血糖 (空腹時)
尿検査	蛋白定性, 糖定性, ウロビリノーゲン, 潜血
免疫学的検査*	梅毒血清反応 (TPHA法), HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原抗体
尿中薬物検査*	ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 覚せい剤, 大麻, バルビツール酸類, モルヒネ系麻薬, フェンシクリジン類, 三環系抗うつ剤

\*: 事前検診で実施した

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。

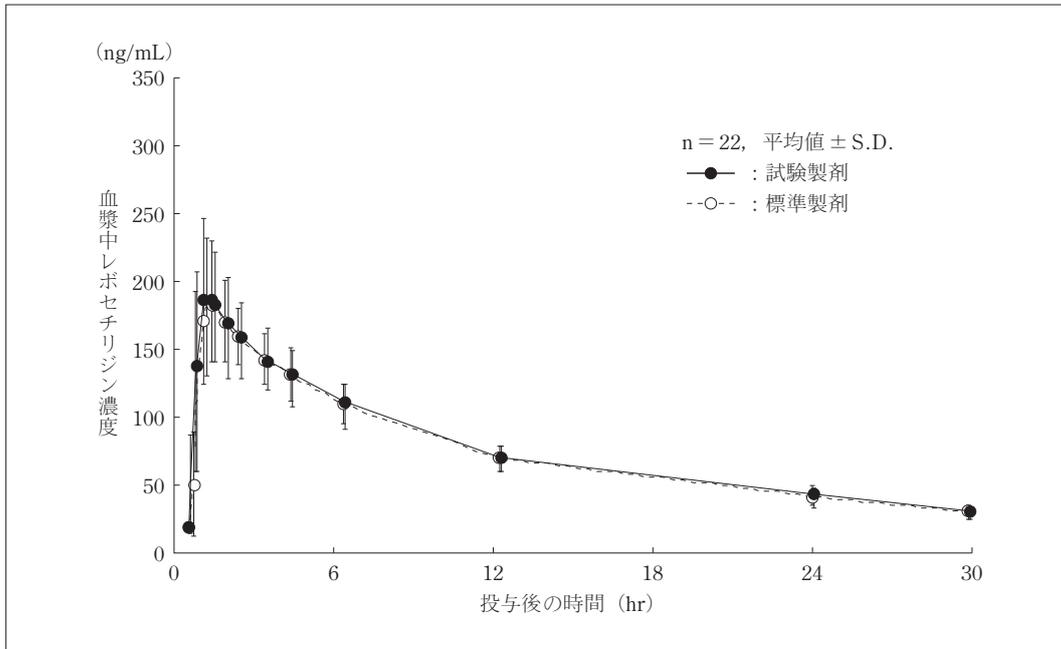


図1 血漿中レボセチリジン濃度

## 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  $C_{max}$  および  $AUC_{0-t}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれ  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  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  $\log(0.90) \sim \log(1.11)$  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(関連あり、関連なし)を判定することとした。

## II. 結 果

### 1. 対象被験者

治験を終了した22例を安全性および薬物動態の評価対象とした。被験者の年齢は20～37歳(平均26.5歳)、体重は53.3～74.6 kg(平均63.2 kg)、BMIは19.0～23.6(平均21.0)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、参考パラメータにおいても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  $C_{max}$  および  $AUC_{0-t}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.9134) \sim \log(1.0387)$  および  $\log(0.9835)$

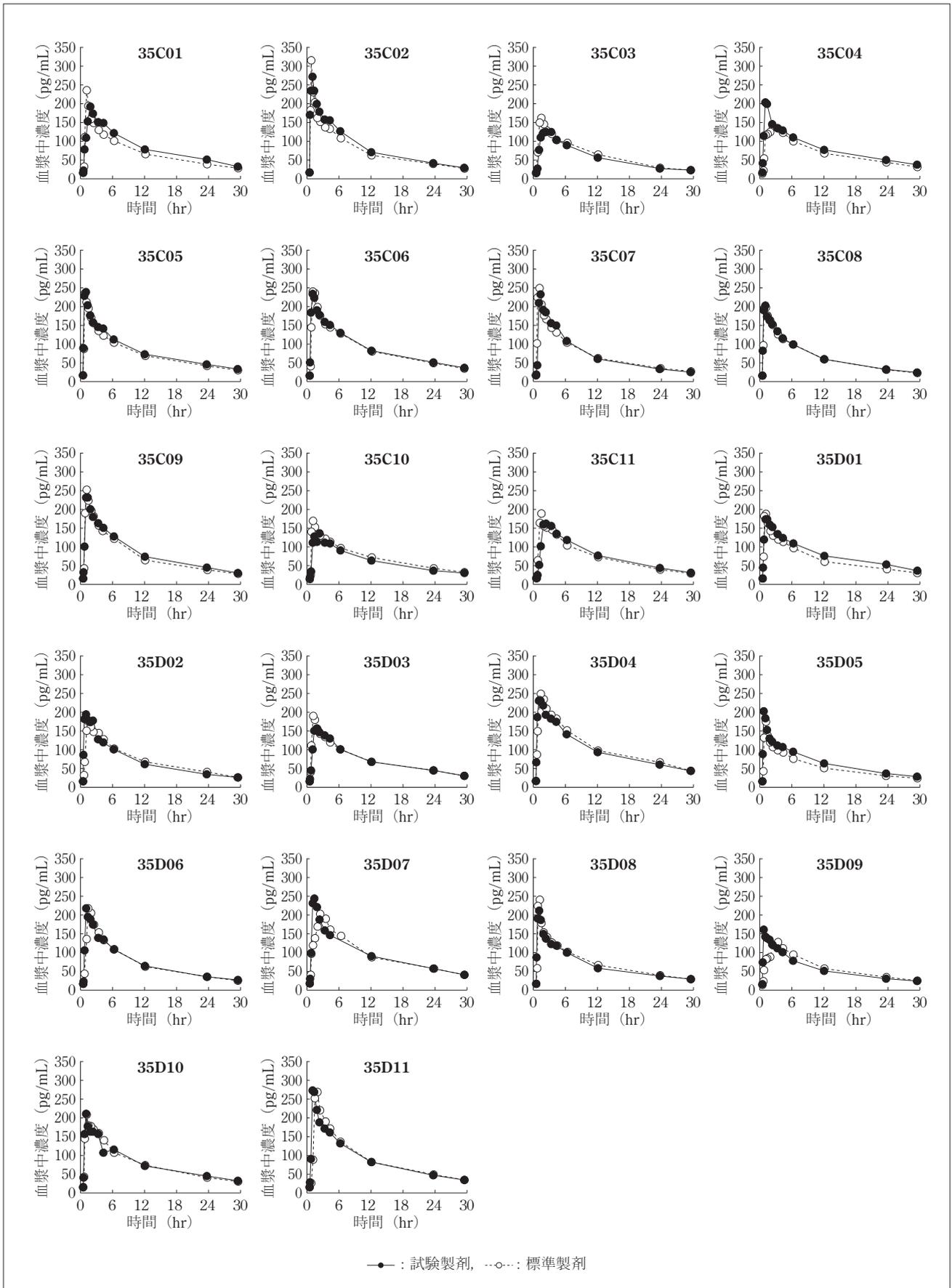


図2 各被験者の血漿中レボセチリジン濃度

表6 レボセチリジンの薬物動態パラメータ (n=22, 平均値±S.D.)

	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT <sub>0-t</sub> (hr)	MRT <sub>0-∞</sub> (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
試験製剤	206.8 ±43.71	1978 ±367.3	2195 ±456.4	0.955 ±0.515	8.945 ±1.405	9.235 ±0.754	12.464 ±1.928	0.07942 ±0.01302	90.5 ±3.3
標準製剤	212.9 ±49.41	1930 ±371.5	2128 ±454.8	0.977 ±0.631	8.768 ±1.086	9.159 ±0.653	12.193 ±1.580	0.08027 ±0.01043	91.0 ±2.6
分散分析結果*	p=0.489	p=0.320	p=0.271	p=0.898	p=0.381	p=0.506	p=0.299	p=0.381	—

\* : p &lt; 0.05 で有意差あり

表7 レボセチリジンの生物学的同等性解析結果

	Cmax	AUC <sub>0-t</sub>
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.9134) ~ log(1.0387)	log(0.9835) ~ log(1.0670)
対数値の平均値の差	log(0.9741)	log(1.0244)

\* : log(0.80) ~ log(1.25) の範囲にあるとき、生物学的に同等と判断する

~ log(1.0670) 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、試験製剤と標準製剤は、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、有害事象は認められなかった。

#### 考 察

ジェネリック医薬品のレボセチリジン塩酸塩シロップ0.05%「アメル」/「トーワ」/「ニプロ」/「サワイ」について、先発医薬品であるザイザル<sup>®</sup>シロップ0.05%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。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、両製剤のCmaxおよびAUC<sub>0-t</sub>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

チリジン塩酸塩シロップ0.05%「アメル」/「トーワ」/「ニプロ」/「サワイ」とザイザル<sup>®</sup>シロップ0.05%とは生物学的に同等であると判定された。また、本治験において有害事象は認められず、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シロップ0.05%「アメル」/「トーワ」/「ニプロ」/「サワイ」とザイザル<sup>®</sup>シロップ0.05%と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

本治験に関する費用は、東亜薬品株式会社、共和薬品工業株式会社、東和薬品株式会社、ニプロ株式会社および沢井製薬株式会社が負担した。

#### 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)〕