



診療と新薬 Web

レベチラセタム錠 500 mg 「日医工」 および レベチラセタムドライシロップ 50% 「日医工」 の 健康成人における生物学的同等性試験

神谷有久理¹⁾ / 前田有沙²⁾ / 谷口厚子³⁾ / 新村美和³⁾

Bioequivalence study of LEVETIRACETAM TABLETS 500 mg 「NICHIIKO」 and LEVETIRACETAM DRY SYRUP 50% 「NICHIIKO」 on healthy adults

Uguri KAMIYA (Kitashinyokohama internal medicine Clinic), et al.

はじめに

レベチラセタムは、神経終末のシナプス小胞蛋白質 2A (SV2A) と結合し、既存の抗てんかん薬とは異なる機序で発作抑制作用を発現する抗てんかん薬である。

レベチラセタム錠 500 mg 「日医工」 [1 錠中にレベチラセタム 500 mg を含有] およびレベチラセタムドライシロップ 50% 「日医工」 [1 g 中にレベチラセタム 500 mg を含有] (以下、「試験製剤」とする) は、先発医薬品であるイーケプラ[®]錠 500 mg [1 錠中にレベチラセタム 500 mg を含有] およびイーケ

プラ[®]ドライシロップ 50% [1 g 中にレベチラセタム 500 mg を含有] (以下、「標準製剤」とする) とそれぞれ同一有効成分を同量含有する同一剤形の製剤である。

今回、レベチラセタム錠 500 mg 「日医工」とイーケプラ[®]錠 500 mg、およびレベチラセタムドライシロップ 50% 「日医工」とイーケプラ[®]ドライシロップ 50% の生物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⁾ (以下、「同等性試験ガイドライン」と略す) に準じて、健康な成人男性を対象としたバイオアベイラビリティの比較による生物学的同等性試験 (以下、そ

表 1 治験薬

製 剤	錠 剤		ドライシロップ剤 (DS 剤)	
	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	レベチラセタム錠 500 mg 「日医工」	イーケプラ [®] 錠 500 mg	レベチラセタム ドライシロップ 50% 「日医工」	イーケプラ [®] ドライシロップ 50%
製 造 販 売	日医工株式会社	ユーシービージャパン 株式会社	日医工株式会社	ユーシービージャパン 株式会社
成分・含量	1 錠中にレベチラセタム 500 mg を含有		1 g 中にレベチラセタム 500 mg を含有	

1) 医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニック 2) 日医工株式会社 調達本部 3) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : レベチラセタム, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

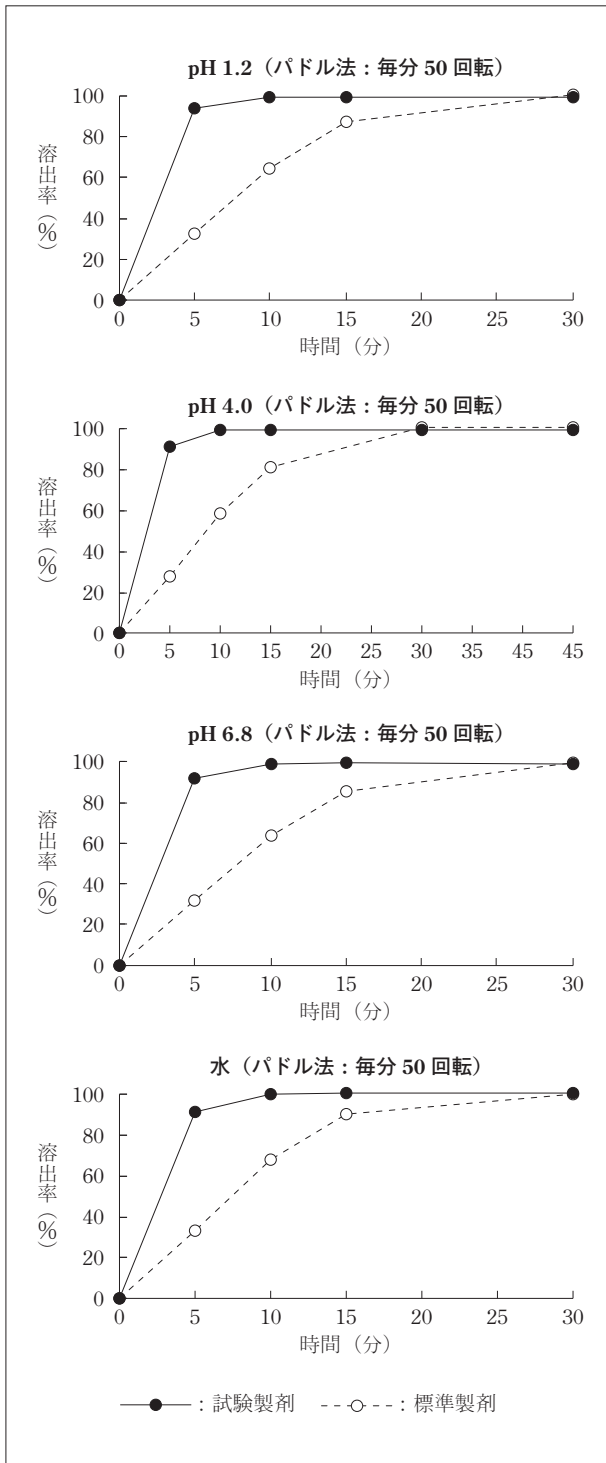


図1 溶出試験結果 (錠剤)

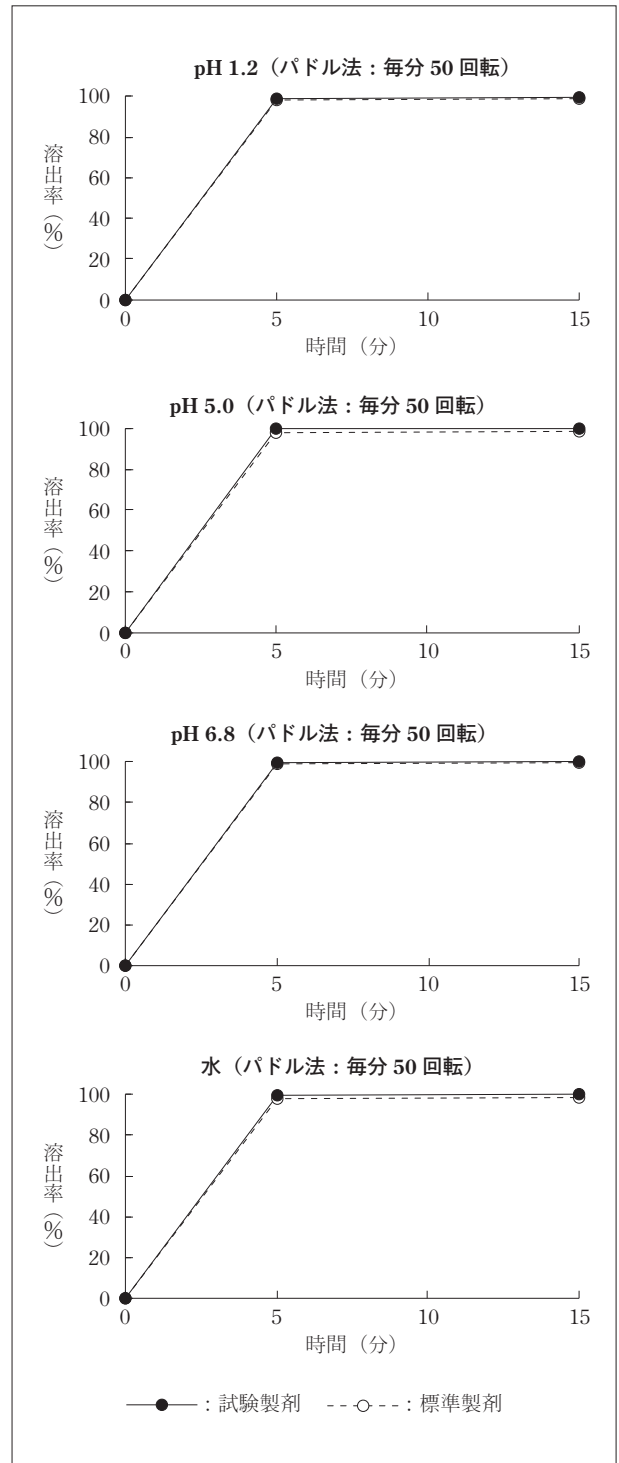


図2 溶出試験結果 (DS剤)

それぞれ「錠剤試験」、「DS試験」と略す)を計画した。本治験は、医療法人社団快晴会 田奈整形外科・外科 治験審査委員会の承認を得て、医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニックにて、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP 省令) を遵守し実施した。

I. 試験方法

1. 使用した治験薬

表1に使用した治験薬を示した。

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性を検証した結果、いずれもすべての試験条件において類似性の判定基準に適合

表2 治験デザイン

被験者識別コード	第I期	休業期間	第II期
錠剤試験：N56-A01～N56-A15 DS試験：N50-C01～N50-C15	試験製剤投与	5日間以上	標準製剤投与
錠剤試験：N56-B16～N56-B30 DS試験：N50-D16～N50-D30	標準製剤投与		試験製剤投与

表3 治験スケジュール表

	経過時間 (hr)	薬剤投与	測定用採血	自覚症状 他覚所見 ^{*1}	診察	体温 脈拍 血圧	心電図	臨床検査 (採血・採尿)	食事
前日								○	○ ^{*2}
1日目	0	○	○	↑	○	○	○		
	0.083		○						
	0.167		○						
	0.333		○						
	0.5		○						
	0.75		○						
	1		○						
	1.5		○						
	2		○						
	3		○						
	4						○		○ ^{*2}
	5		○						
	8		○						
	10.5								
12		○							
2日目	24		○					○	○ ^{*2}
	28								○
	30		○		○	○	○		
									退院

^{*1}：第I期退院後の休業期間および第II期退院後1週間においても自覚症状等の有害事象について調査する

^{*2}：採血，採尿，体温，脈拍および血圧測定終了後に食事を摂る

した(図1および図2)。また，試験製剤の安定性を検証するため，「医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて」²⁾に従い，加速条件下(40℃，相対湿度75%)における6ヶ月の安定性試験を実施した結果，

いずれもすべての試験項目の規格に適合した。

2. 被験者

本治験の目的と内容および安全性について十分に説明し，被験者が内容をよく理解したことを確認した上で，本人の自由意思による当該治験参加の同意

表4 観察・検査項目

医師の診察	既往歴*, 現病歴*, 自覚症状, 他覚所見
生理学的検査	体温, 脈拍数, 血圧, 心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘマトクリット値, 血色素量, 平均赤血球容積, 平均赤血球色素量, 平均赤血球色素濃度, 血小板数, 白血球分画
生化学的検査	TP, ALB, A/G, T-Bil, D-Bil, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GT, CK, T-Cho, TG, BUN, Crea, UA, Na, K, Cl
尿検査	尿蛋白定性, 尿糖定性, 尿ウロビリノーゲン定性, 尿ビリルビン定性, 尿pH, 尿ケトン体定性, 尿潜血定性
その他*	HBs抗原, HCV抗体, 梅毒血清反応, HIV抗原・抗体

* スクリーニング検査時のみ実施

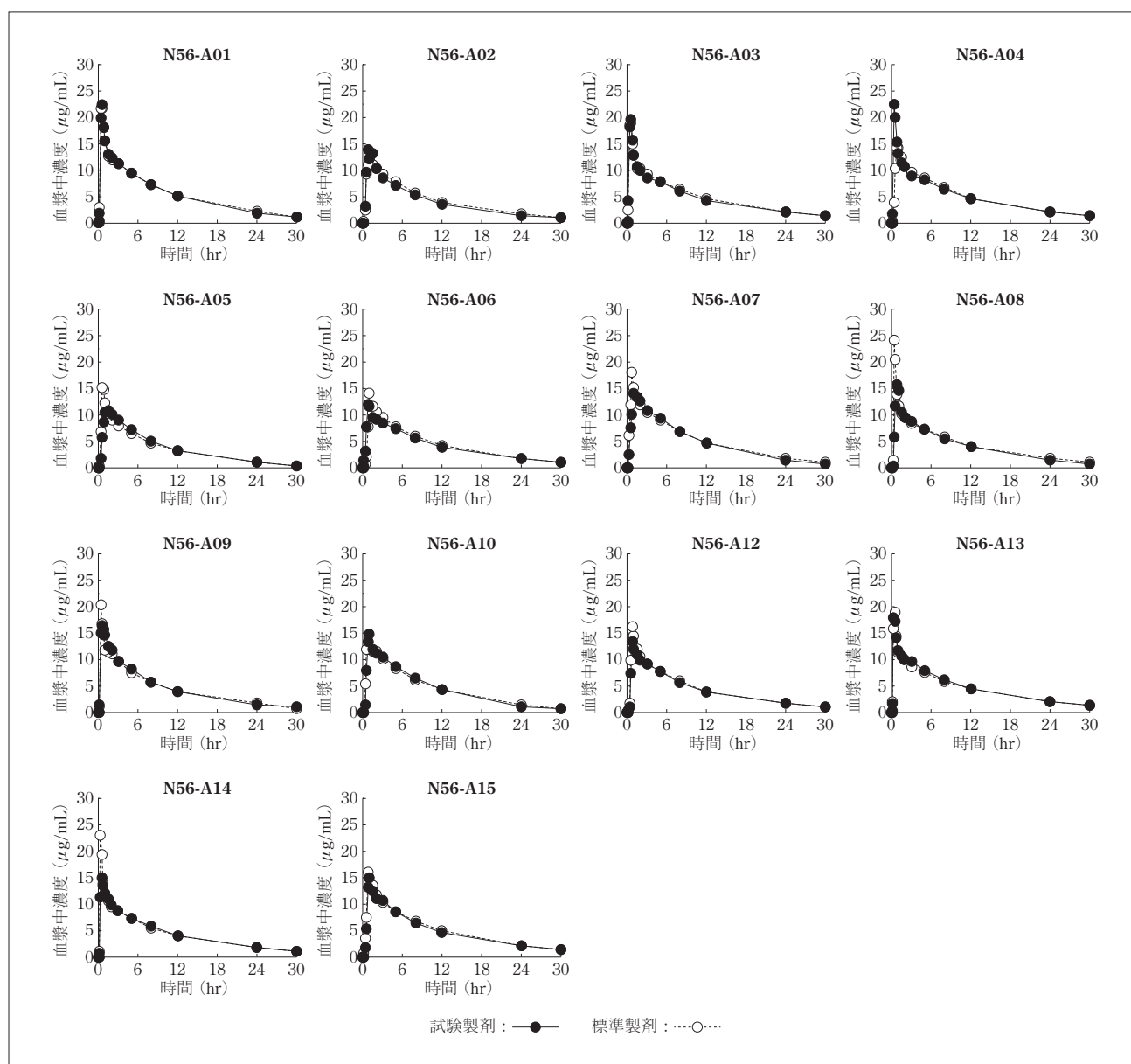


図3-1 個々の被験者の血漿中レベチラセタム濃度推移 (錠剤試験)

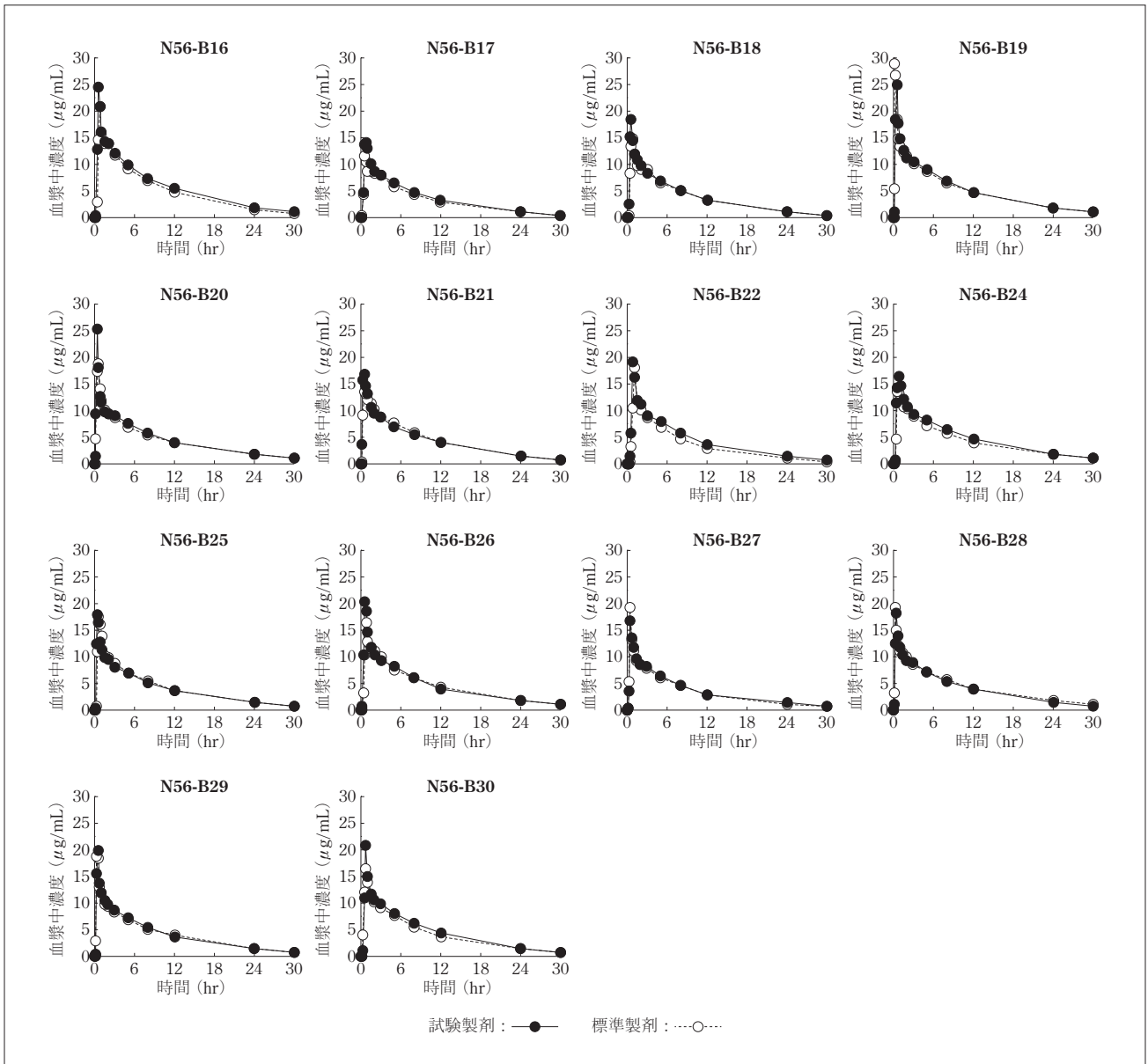


図3-2 個々の被験者の血漿中レベチラセタム濃度推移 (錠剤試験)

を事前に文書にて得た後、スクリーニング検査を実施し、治験責任医師によって治験参加に適格と判断された健康成人男性志願者を被験者とした。

各治験に参加した被験者数は、錠剤試験およびDS試験ともに30名であった。また年齢は、それぞれ20～40 (平均±標準偏差: 30.2 ± 6.4) 歳および20～39 (27.5 ± 5.6) 歳で、体重は51.1～81.2 (64.4 ± 6.0) kg および53.9～74.5 (62.3 ± 5.7) kgであった。

3. 治験デザインおよび投与方法

被験者を無作為に2群に割り付け、5日間以上の休薬期間を置いて試験製剤ならびに標準製剤を投与

する、2剤2期クロスオーバー法により実施した(表2)。錠剤試験は、10時間以上絶食後、試験製剤または標準製剤のいずれか1錠を、水150 mLとともに単回経口投与した。DS試験は、10時間以上絶食後、試験製剤または標準製剤のいずれか1gを、治験薬投与直前に50 mLの水を用いて溶解し、単回経口投与した。投与後コップに残った薬剤を100 mLの水で共洗いし、直ちに摂取した。

4. 治験スケジュール

第I期および第II期ともに、表3に示す治験スケジュールに従って実施した。

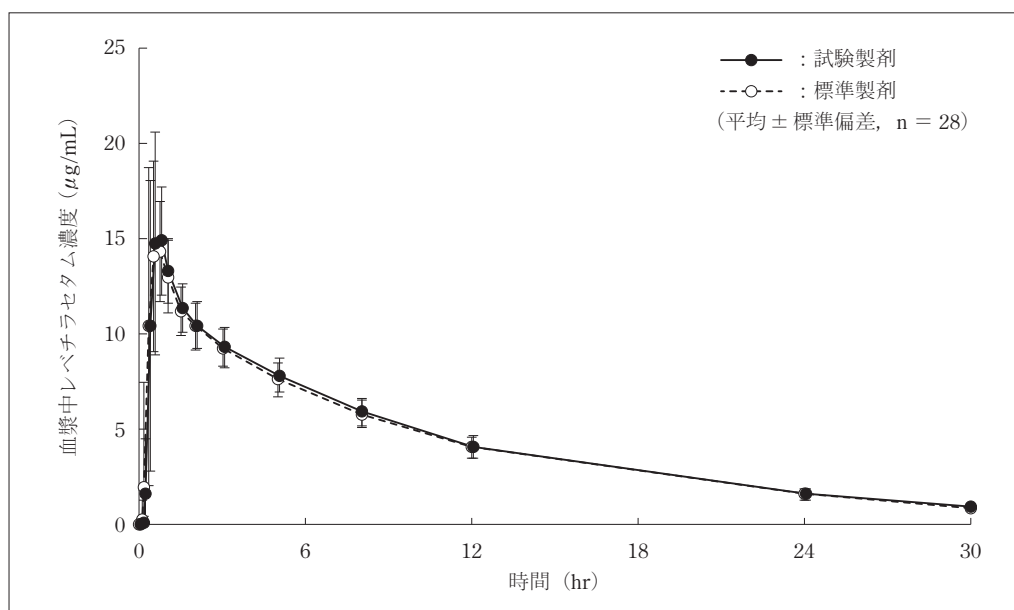


図4 平均血漿中レベチラセタム濃度推移 (錠剤試験)

表5 薬物動態パラメータ (錠剤試験)

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	17.8 ± 3.9	17.6 ± 3.9
AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	130.2 ± 15.9	128.7 ± 15.9
AUC_∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	140.8 ± 18.3	139.3 ± 18.7
t_{max} (hr)	0.64 ± 0.26	0.59 ± 0.22
$t_{1/2}$ (hr)	8.16 ± 0.77	8.19 ± 0.76
MRT (hr)	8.75 ± 0.34	8.81 ± 0.37

(平均 ± 標準偏差, n = 28)

5. 安全性の評価項目

安全性評価のため、表4に示す諸検査を実施した。

1) 治験薬投与前の健康状態

第I期治験薬投与前には、診察、臨床検査に加え、スクリーニング検査後の疾病の有無、薬剤の使用等を治験責任(分担)医師による問診により確認した。また、第II期治験薬投与前には、診察、臨床検査に加え、休薬期間中の自覚症状の有無、薬剤の使用等を確認した。

2) 自覚症状および他覚症状

入院後から諸検査終了までの間、治験責任(分担)医師による診察および聴取により確認した。加えて、自覚症状においては、第II期諸検査終了1週間までの間、被験者による治験責任(分担)医師への報告により確認した。

3) 生理学的検査

治験薬投与前、投与4時間後および30時間後に、体温、脈拍、血圧の測定、治験薬投与前および投与30時間後に心電図検査を実施した。また、必要に応じて追加検査を実施することとした。

4) 臨床検査

治験薬投与前日および投与24時間後に血液学的検査、生化学的検査および尿検査を実施した。また、必要に応じて追加検査を実施することとした。

6. 血漿中濃度の測定

1) 測定方法および測定対象

分析法バリデーションで保証された定量法(LC/MS/MS法)により、血漿中レベチラセタム濃度を測定した。なお、当該定量法の定量下限未満をN.D.とした。

2) 採血時間および採血方法

治験薬投与前、投与0.083(5分)、0.167(10

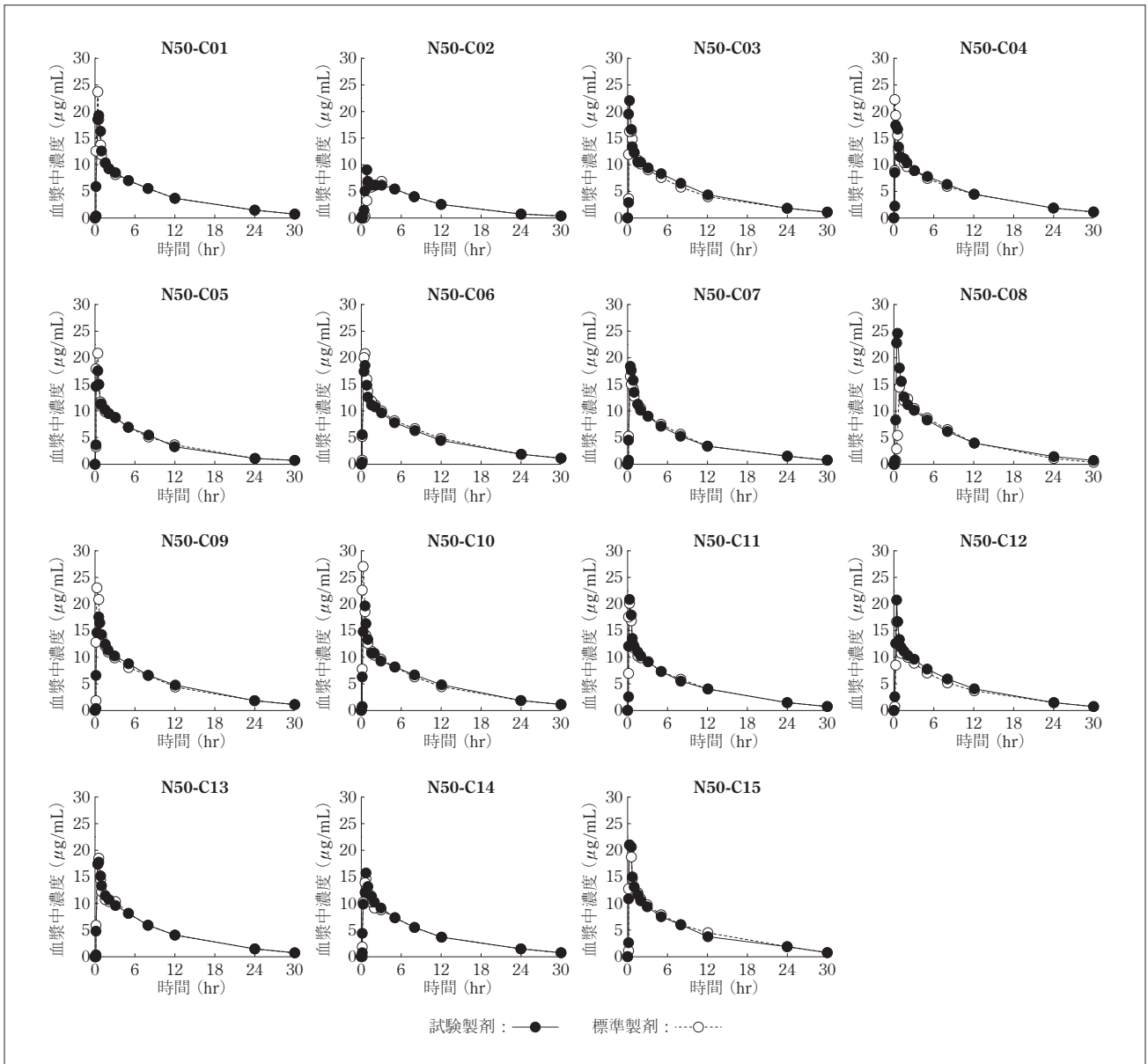


図5-1 個々の被験者の血漿中レベチラセタム濃度推移 (DS 試験)

分), 0.333 (20分), 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 5, 8, 12, 24 および 30 時間後 (計 15 時点) とし, 前腕部皮静脈よりヘパリン Na 添加の採血管で採血した。採取した血液はただちに冷却遠心分離後, 血漿をサンプル管に分取し, 測定時まで凍結保存した。

7. 解析方法

薬物動態パラメータとして, 最高血漿中濃度 (C_{max}), 血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t , AUC_{∞}), 最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}), 消失半減期 ($t_{1/2}$) および平均滞留時間 (MRT) を算出した。各パラメータにつき, 基本統計量 (平均値, 標準偏差) を求めた。なお, N.D. は“濃度 0”とし

て計算した。また, 薬物動態パラメータの算出および解析には Excel (マイクロソフト(株)) および BESTS (株) CAC クロア) を用いた。

8. 生物学的同等性の判定

同等性試験ガイドラインに従い, 試験製剤と標準製剤の C_{max} および AUC_t の対数変換値の平均値の差の 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することとした。

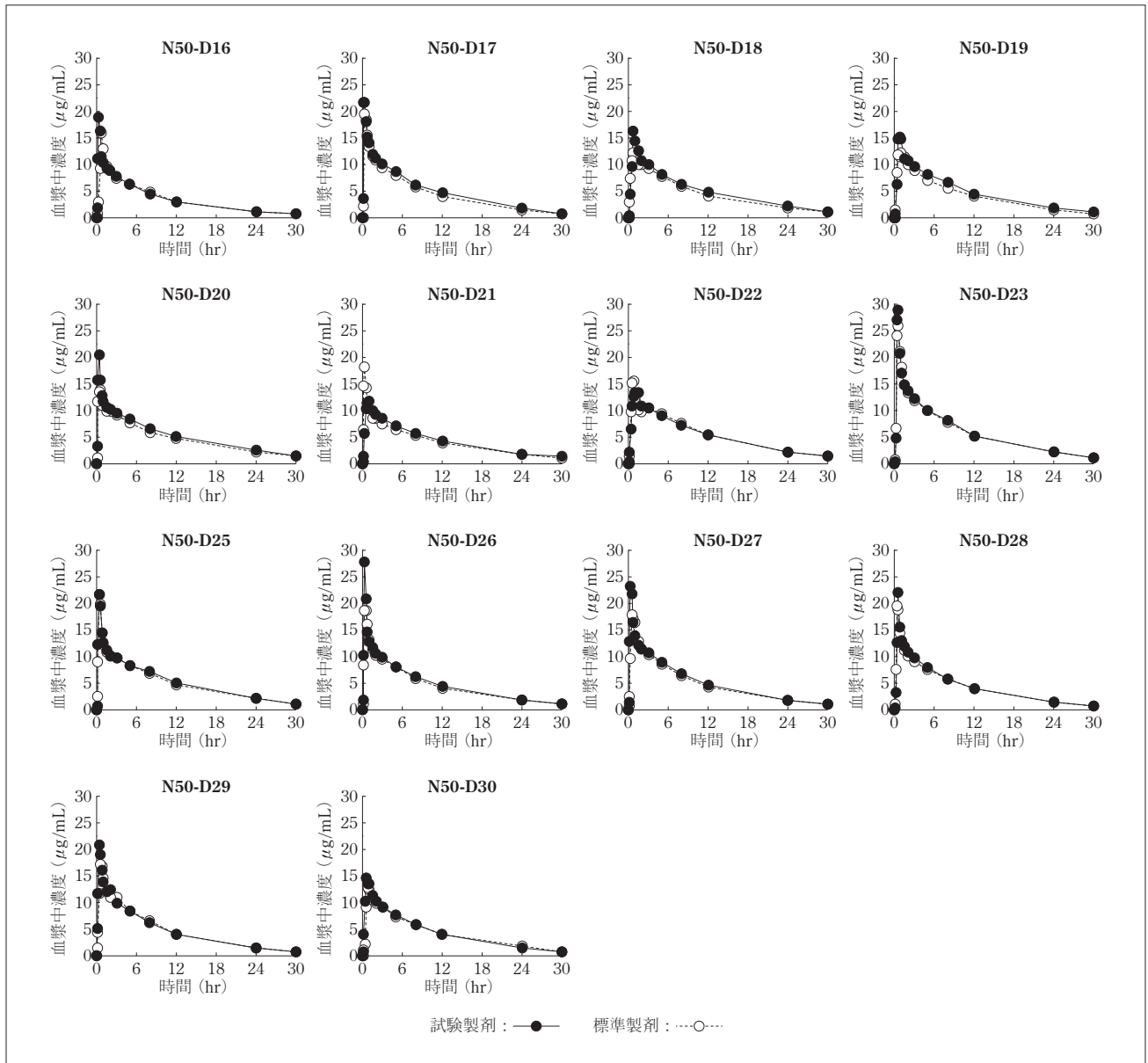


図5-2 個々の被験者の血漿中レベチラセタム濃度推移 (DS試験)

II. 結果および考察

1. 血漿中レベチラセタム濃度推移

1) 錠剤試験

治験に組み入れた30例のうち中止された2例を除く28例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中レベチラセタム濃度推移を図3-1および図3-2に、平均血漿中レベチラセタム濃度推移を図4に、薬物動態パラメータを表5に示した。

血漿中レベチラセタム濃度は、試験製剤が投与0.64±0.26時間後に C_{max} 17.8±3.9µg/mLに達

し、標準製剤が投与0.59±0.22時間後に C_{max} 17.6±3.9µg/mLに達した。また、 AUC_t は試験製剤が130.2±15.9µg·hr/mL、標準製剤が128.7±15.9µg·hr/mLとなり、 AUC_t/AUC_∞ は試験製剤および標準製剤ともに92.6±1.7%であった。

2) DS試験

治験に組み入れた30例のうち中止された1例を除く29例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中レベチラセタム濃度推移を図5-1および図5-2に、平均血漿中レベチラセタム濃度推移を図6に、薬物動態パラメータを表6に示した。

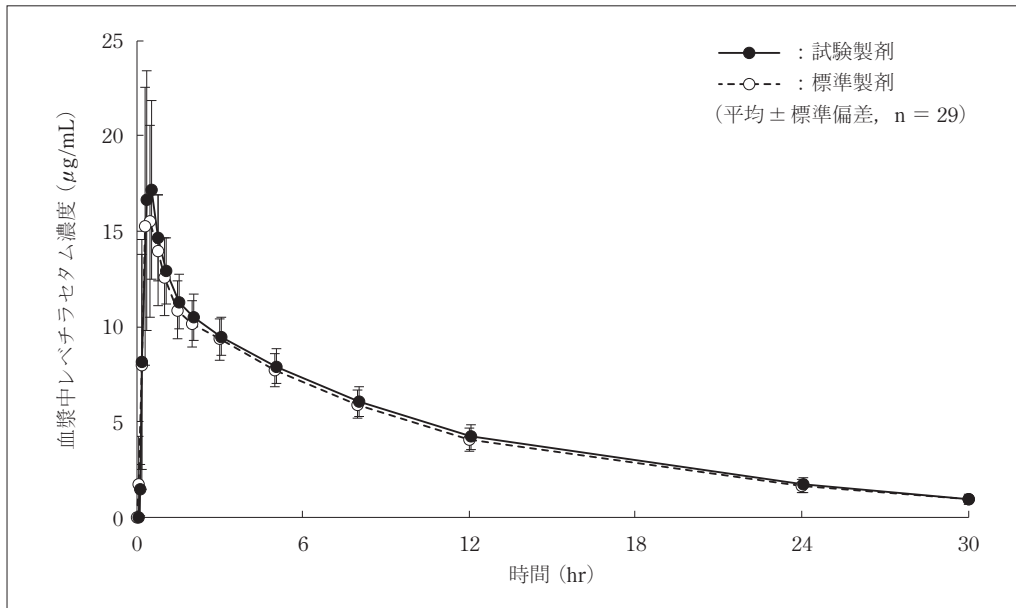


図6 平均血漿中レベチラセタム濃度推移 (DS 試験)

表6 薬物動態パラメータ (DS 試験)

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	19.2 ± 4.2	18.1 ± 4.4
AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	137.0 ± 17.9	132.7 ± 17.6
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	148.6 ± 21.0	144.0 ± 20.5
t_{max} (hr)	0.49 ± 0.20	0.57 ± 0.51
$t_{1/2}$ (hr)	8.29 ± 0.79	8.29 ± 0.92
MRT (hr)	8.79 ± 0.50	8.80 ± 0.44

(平均 ± 標準偏差, n = 29)

表7 対数変換値の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間

	評価項目	対数変換値の平均値の差	対数変換値の平均値の差の90%信頼区間
錠剤試験	C_{max}	$\log(1.0058)$	$\log(0.9439) \sim \log(1.0717)$
	AUC_t	$\log(1.0122)$	$\log(0.9969) \sim \log(1.0276)$
DS 試験	C_{max}	$\log(1.0692)$	$\log(0.9951) \sim \log(1.1488)$
	AUC_t	$\log(1.0336)$	$\log(1.0210) \sim \log(1.0463)$

血漿中レベチラセタム濃度は、試験製剤が投与0.49 ± 0.20 時間後に C_{max} 19.2 ± 4.2 µg/mL に達し、標準製剤が投与0.57 ± 0.51 時間後に C_{max} 18.1 ± 4.4 µg/mL に達した。また、 AUC_t は試験製剤が 137.0 ± 17.9 µg·hr/mL、標準製剤が 132.7 ± 17.6 µg·hr/mL となり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ 92.3 ± 1.9% および 92.3 ± 2.2% であった。

2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表7に示した。

錠剤試験およびDS試験において、試験製剤と標準製剤の C_{max} および AUC_t の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間はいずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、生物学的同等性の基準を満たしていた。

3. 安全性の評価

1) 錠剤試験

治験薬が投与された30例のうち1例(1件)に有害事象が認められ、当該有害事象は、標準製剤投

与後に認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり、治験薬との関連性が否定できなかった。非重篤で程度は軽度であり無処置にて回復していることから、安全性に問題はないと考えられた。

2) DS 試験

治験薬が投与された30例のうち3例(3件)に有害事象が認められ、試験製剤投与後に1例1件、標準製剤投与後に2例2件であった。その内訳は、試験製剤投与後において傾眠1例(1件)、標準製剤投与後において麦粒腫1例(1件)、傾眠1例(1件)であり、いずれも治験薬との関連性が否定できなかった。いずれの事象も非重篤で程度は軽度であり、麦粒腫は点眼薬の使用のみにて回復し、それ以外は無処置にて回復していることから、安全性に問題はないと考えられた。

結 論

レベチラセタム錠500 mg「日医工」とイーケプラ®錠500 mg およびレベチラセタムドライシロップ50%「日医工」とイーケプラ®ドライシロップ50%の生物学的同等性を検証した。その結果、 C_{max} および AUC_t の対数変換値の平均値の差の90%信

頼区間はいずれも同等性試験ガイドラインの判定基準を満たしていた。

したがって、日医工株式会社製レベチラセタム錠500 mg「日医工」とユーシービージャパン株式会社製イーケプラ®錠500 mg、および日医工株式会社製レベチラセタムドライシロップ50%「日医工」とユーシービージャパン株式会社製イーケプラ®ドライシロップ50%は生物学的に同等であると判断された。また、治験薬に起因すると思われる重篤な副作用は認められず、安全性に問題はないと考えられた。

利 益 相 反

レベチラセタム錠500 mg「日医工」およびレベチラセタムドライシロップ50%「日医工」の生物学的同等性試験は、日医工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快晴会 北新横浜内科クリニックで実施した。

文 献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(一部改正 薬食審査発0229 第10号 平成24年2月29日)
- 2) 医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて(薬審第43号 平成3年2月15日)