



ビラスチン錠 20mg「明治」及び ビラスチン OD 錠 20mg「明治」の 日本人健康成人男性を対象とした 生物学的同等性試験

内田直樹¹⁾／高野和彦²⁾／露木由美子³⁾／鎌瀬今日子³⁾／石渡和也³⁾

Bioequivalence Study of Bilastine Tablets 20mg「MEIJI」 and Bilastine OD Tablets 20mg「MEIJI」 in Japanese Healthy Male Subjects

Naoki UCHIDA¹⁾／Kazuhiko TAKANO²⁾／Yumiko TSUYUKI³⁾／
Kyoko KAMASE³⁾／Kazuya ISHIWATA³⁾

● 要約

Meiji Seika ファルマ株式会社が開発した、ビラスチンを有効成分とするビラノア[®]錠及びビラノア[®]OD 錠の後発医薬品であるビラスチン錠 20mg「明治」及びビラスチン OD 錠 20mg「明治」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い生物学的同等性を評価した。

日本人健康成人男性を対象として 2 剤 2 期クロスオーバー法による評価を行った結果、対数変換した血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC) 及び最高血漿中濃度 (C_{max}) の平均値の製剤間の差 (試験製剤－標準製剤) 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 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲に含まれており、ビラスチン錠 20mg「明治」はビラノア[®]錠 20mg と、ビラスチン OD 錠 20mg「明治」はビラノア[®]OD 錠 20mg と生物学的に同等と判定された。なお、試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。

以上の結果より、ビラスチン錠 20mg「明治」及びビラスチン OD 錠 20mg「明治」は、「アレルギー性鼻炎」、「蕁麻疹」及び「皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎, 皮膚そう痒症) に伴うそう痒」を有する患者に対し、ビラノア[®]錠 20mg 及びビラノア[®]OD 錠 20mg と治療学的な同等性を保証できると考えた。

キーワード：ビラスチン, ジェネリック医薬品, 健康成人男性, 日本人, 生物学的同等性

はじめに

Meiji Seika ファルマ株式会社が開発したビラスチン錠 20mg「明治」及びビラスチン OD 錠 20mg「明治」は、ビラノア[®]錠 20mg 及びビラノア[®]OD 錠 20mg (製造販売元：大鵬薬品工業株式会社、販

売元：大鵬薬品工業株式会社, Meiji Seika ファルマ株式会社) とビラスチンを同一量含有する同一剤型の後発医薬品である。ビラスチンは、ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬で、ビラノア[®]錠 20mg 及びビラノア[®]OD 錠 20mg は「アレルギー性鼻炎」、「蕁麻疹」及び「皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎, 皮膚そう痒症) に

1) 昭和医科大学医学部 薬理学講座 2) 医療法人 北武会 美しが丘病院 3) Meiji Seika ファルマ株式会社

表 1 治 験 薬

【普通錠試験】

	試験製剤	標準製剤
名 称	ビラスチン錠 20mg「明治」	ビラノア®錠 20mg
製造販売元	Meiji Seika ファルマ株式会社	大鵬薬品工業株式会社
成 分 含 量	1 錠中ビラスチンとして 20 mg を含有	

【OD 錠水なし試験, OD 錠水あり試験】

	試験製剤	標準製剤
名 称	ビラスチン OD 錠 20mg「明治」	ビラノア® OD 錠 20mg
製造販売元	Meiji Seika ファルマ株式会社	大鵬薬品工業株式会社
成 分 含 量	1 錠中ビラスチンとして 20 mg を含有	

伴うそう痒」の効能・効果で承認を得ている¹⁾。

今回、ビラノア®錠 20mg 及びビラノア® OD 錠 20mg の後発医薬品の開発にあたり、ビラスチン錠 20mg「明治」とビラノア®錠 20mg との生物学的同等性（以下、普通錠試験）及びビラスチン OD 錠 20mg「明治」とビラノア® OD 錠 20mg との生物学的同等性（以下、OD 錠試験）を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾（以下、後発医薬品ガイドライン）に従い検証するため、日本人健康成人男性を対象とした 2 剤 2 期のクロスオーバー法によるバイオアベイラビリティを比較する生物学的同等性の検証と安全性を確認する事を目的とした臨床試験を実施した。

I. 試 験 方 法

1. 普通錠試験及び OD 錠試験

OD 錠試験は「水なし投与条件」（以下、OD 錠水なし試験）及び「水あり投与条件」（以下、OD 錠水あり試験）の両条件を実施した。普通錠試験、OD 錠水なし試験及び OD 錠水あり試験では、目標被験者数、治験薬及び投与方法が各試験で異なるが、それ以外の項目は共通の設定で試験を実施した。

1) 対象被験者及び目標被験者数

対象被験者として、年齢 18 歳以上 40 歳未満、BMI が 18.5 ～ 25.0 kg/m² の範囲の日本人健康成人男性とし、スクリーニング検査、入院時及び治験薬投与前の検査（診察、生理学的検査及び臨床検査等）で、臨床的に異常所見が認められないと医師が判断した者とした。なお、ビラスチン、その他薬物

の過敏症の既往を有する者、尿中乱用薬物検査で陽性の者は除外した。本試験参加に際し、試験の目的、方法、スケジュール及び予想される副作用等について十分な説明を行い、本人の自由意思により本試験への参加を文書により同意を得た。

本試験は、医療法人北武会美しが丘病院治験審査委員会の承認を得、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）及び治験実施計画書を遵守して、医療法人北武会美しが丘病院にて実施した。

目標被験者数として、普通錠試験は 48 名、OD 錠水なし試験は 48 名、OD 錠水あり試験は 54 名を設定した。設定にあたり C_{max} 及び AUC_t について、製剤間の幾何平均の比を 1、各製剤における対数値の標準偏差を普通錠試験及び OD 錠水なし試験ではともに 0.35、OD 錠水あり試験では 0.37 と仮定し、2 剤 2 期のクロスオーバーデザインにおいて検出力 80% で対数値における製剤差の 90% 信頼区間を log (0.8) ～ log (1.25) の範囲内で推定するための必要被験者数を算出すると、普通錠試験及び OD 錠水なし試験ではともに 44 名、OD 錠水あり試験では 50 名であったため中止被験者数を 4 名と考慮し設定した。

2) 治 験 薬

普通錠試験で使用した治験薬を表 1 に示した。

試験製剤（ビラスチン錠 20mg「明治」）は、実生産ロットの 1/10 以上のスケールで製造された製剤を使用した。また、標準製剤（ビラノア®錠 20mg）は後発医薬品ガイドラインで定める条件で

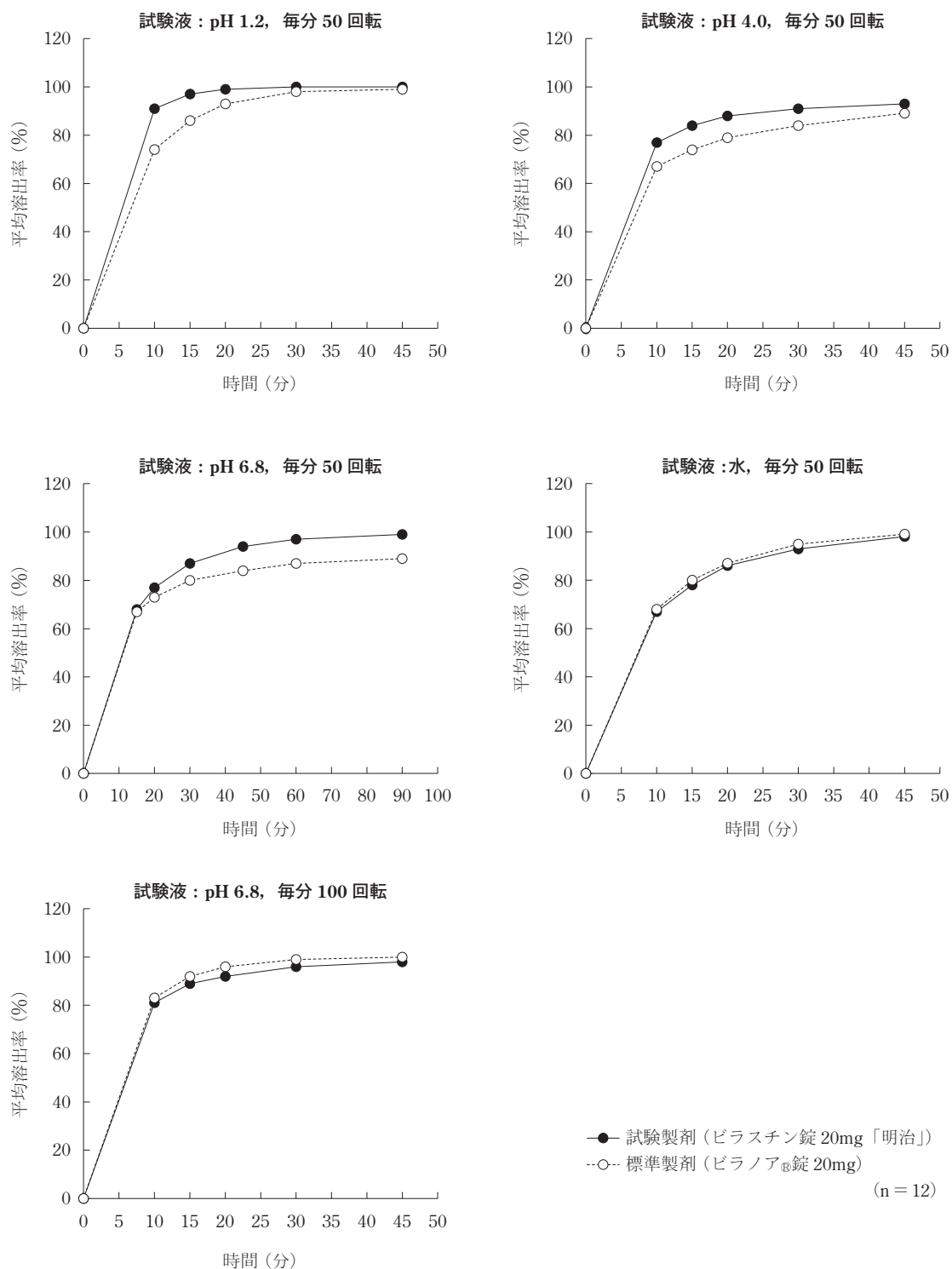


図1 普通錠(試験製剤:ピラスチン錠20mg「明治」,標準製剤:ピラノア錠20mg)の平均溶出曲線

溶出試験を実施し、3ロットのうち中間の溶出性を示したロットを用いた。

溶出試験は、日本薬局方 一般試験法 溶出試験

法(パドル法)に従い、pH 1.2(日本薬局方溶出試験法 第1液)、pH 4.0(薄めたMcIlvaineの緩衝液)、pH 6.8(日本薬局方溶出試験法 第2液)の試

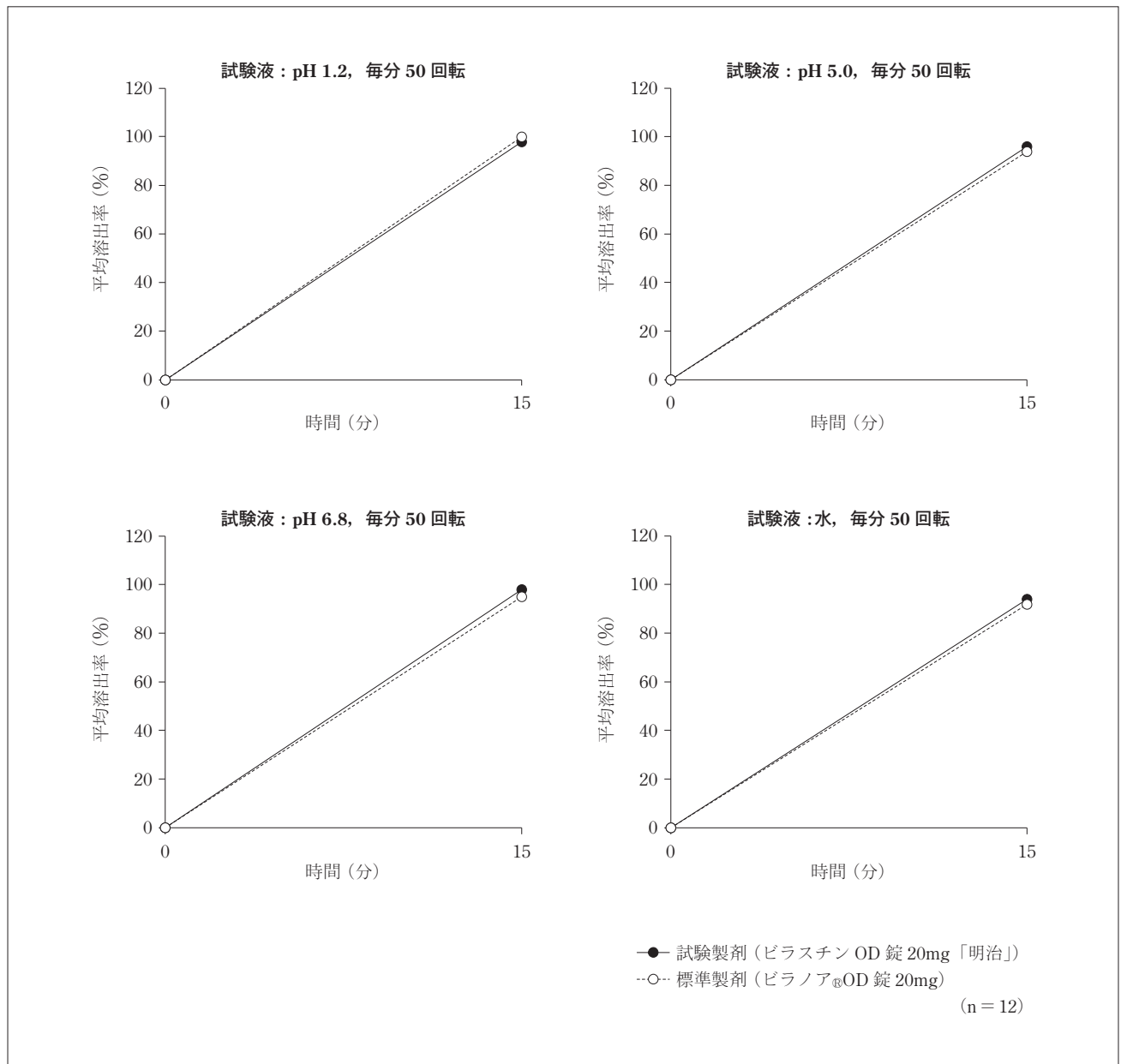


図2 OD錠（試験製剤：ピラスチンOD錠20mg「明治」、標準製剤：ピラノア®OD錠20mg）の平均溶出曲線

験液及び水を用いた毎分50回転、並びにpH6.8（日本薬局方溶出試験法第2液）の試験液を用いた毎分100回転の条件下で、両製剤の溶出率を比較した。その結果、試験製剤の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤と類似していると判定された。各試験条件における平均溶出曲線を図1に示した。

OD錠水なし試験及びOD錠水あり試験で使用した治験薬を表1に示した。

試験製剤（ピラスチンOD錠20mg「明治」）は、実生産ロットの1/10以上のスケールで製造された製剤を使用した。また、標準製剤（ピラノア®OD

錠20mg）は後発医薬品ガイドラインで定める条件で溶出試験を実施し、3ロットのうち中間の溶出性を示したロットを用いた。

溶出試験は、日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）に従い、pH1.2（日本薬局方溶出試験法第1液）、pH5.0（薄めたMcIlvaineの緩衝液）、pH6.8（日本薬局方溶出試験法第2液）の試験液及び水を用いた毎分50回転の条件下で、両製剤の溶出率を比較した。その結果、試験製剤の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤と類似していると判定された。各試験条件における平均溶出曲線を図2に示した。

3) 試験デザイン及び投与方法

試験デザインは、無作為化、非盲検、2剤2期のクロスオーバー試験とした。初回の投与前日の入院時から第4日の退院時までを第Ⅰ期とし、休薬期間は14日間とし、2回目の投与前日(第14日)の入院時から第18日の退院時までを第Ⅱ期とした。なお、各期の投与2～3日前に被験者は来院し、SARS-CoV-2検査(PCR検査)を受けた。

普通錠試験では、試験製剤としてピラスチンを20 mg含有するピラスチン錠20mg「明治」を、標準製剤としてピラノア®錠20mgを用いた。OD錠水なし試験及びOD錠水あり試験では、試験製剤としてピラスチンを20 mg含有するピラスチンOD錠20mg「明治」を、標準製剤としてピラノア®OD錠20mgを用いた。

被験者を無作為に2群に分け、一方の群には第Ⅰ期に標準製剤を1錠、第Ⅱ期に試験製剤を1錠、もう一方の群には第Ⅰ期に試験製剤を1錠、第Ⅱ期に標準製剤を1錠絶食下経口投与した。普通錠試験及びOD錠水あり試験では、約150 mLの水とともに投与し、OD錠水なし試験では、投与時には水は用いず治験薬を口腔内で唾液により崩壊させ、唾液とともに飲み込ませた。投与10時間前から投与4時間後まで絶食とし、投与1時間前から投与4時間後までは投与時に用いる水を除き飲物の摂取を禁止した。

4) 検査及び測定項目

各期に採血を行い、遠心分離して得られた血漿中のピラスチン濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出して、両製剤間の生物学的同等性を検討した。

各期の投与前、投与0.167, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48及び72時間後の計18時点で前腕静脈より1回5 mLを採血した。採血後、3000回転/分で10分間遠心分離し、血漿を得た。得られた血漿は、測定までの間-80℃以下で凍結保存し、LC/MS/MS法にてピラスチン濃度を測定した。測定は、選択性、直線性及び定量範囲、日内再現性、日間再現性、マトリックス効果、キャリアオーバー、希釈の妥当性、再注入再現性、バッチサイズ評価、回収率、血漿中安定性(凍結融解安定性、室温安定性、凍結保存安定性)、全血中室温安定性、前処理後試料安定性、標準溶液及び内標準溶液安定性(室温、冷蔵)につ

いて、バリデートした方法を用いた。測定した血漿中ピラスチン濃度から薬物動態パラメータを算出し、両製剤間の生物学的同等性を検証した。

安全性は、有害事象及び副作用の発現頻度を自覚症状、他覚所見、生理学的検査及び臨床検査により評価した。第Ⅰ期治験薬投与後から第Ⅰ期投与72時間後の検査時(あるいは中止時)まで、及び第Ⅱ期治験薬投与後から第Ⅱ期投与72時間後の検査時(あるいは中止時)までに新たに発現したものを有害事象とした。

5) 試験期間中の被験者の管理

被験者は、各期の投与前日から退院時検査まで実施医療機関に滞在し医学管理下におかれた。各期の入院期間中は、カフェイン又はアルコール含有飲食物、及びグレープフルーツの果実やジュースの摂取を禁止し、各期の来院2日前からは摂取を避けるように指導した。スクリーニング検査日、各期の入院期間中は禁煙とした。スクリーニング検査日、各期の入院3日前から退院日までは、激しい又は長時間の運動、身体に負荷のかかる長時間の労務作業等を避けるよう指導した。各期の治験薬投与日の7日前から退院日までの間、他剤の使用を禁止した。

6) データ解析

治験薬が一度でも投与された被験者を安全性評価対象集団とし、有害事象と副作用を集計した。

試験製剤及び標準製剤がともに投与され、かつ薬物濃度が適切に測定された被験者を生物学的同等性評価対象集団とした。被験者ごとに以下のピラスチンの薬物動態パラメータ(AUC_t , AUC_∞ , C_{max} , t_{max} , MRT_t , k_{el} , $t_{1/2}$)をノンコンパートメントモデル解析により算出した。

AUC_t : 最終サンプリング時間 t までの AUC (台形法で算出した値を用いた)

AUC_∞ : 無限大時間までの AUC ($AUC_\infty = AUC_{last} + C_{last}/k_{el}$, AUC_{last} : 最終血漿中濃度観察時間までの AUC, C_{last} : 最終観察血漿中濃度)

C_{max} : 最高血漿中濃度

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

MRT_t : 最終サンプリング時間 t までの平均滞留時間

k_{el} : 消失速度定数

$t_{1/2}$: 消失半減期 ($t_{1/2} = \ln 2/k_{el}$)

薬物動態解析及び生物学的同等性解析には、Phoenix® WinNonlin® 8.4 (Pharsight Corporation)

表2 被験者背景

項 目	普通錠試験	OD 錠水なし試験	OD 錠水あり試験
被験者数	48 名	48 名	54 名
年 齢 (歳)	29 ± 5.3 (19 ~ 39)	28 ± 5.8 (20 ~ 39)	28 ± 6.2 (19 ~ 39)
身 長 (cm)	170.9 ± 4.42 (163.6 ~ 183.3)	170.7 ± 7.25 (156.1 ~ 191.8)	171.0 ± 6.33 (154.0 ~ 183.5)
体 重 (kg)	61.9 ± 5.95 (51.9 ~ 74.8)	63.5 ± 8.76 (48.5 ~ 85.5)	64.0 ± 7.53 (47.7 ~ 78.0)
BMI (kg/m ²)	21.2 ± 1.91 (18.5 ~ 24.9)	21.7 ± 2.15 (18.5 ~ 24.9)	21.8 ± 1.81 (18.5 ~ 24.9)

平均値 ± 標準偏差 (最小値～最大値)

を用いた。なお、解析時に入力する採血時点は、規定値を用いた。

投与後のビラスチンの薬物動態パラメータについて要約統計量、幾何平均及び変動係数を算出し、分散分析及び90%信頼区間法を用いて統計解析を行った。また、 t_{\max} 以外のパラメータは対数変換した値を用いて解析した。生物学的同等性評価パラメータを AUC_t 及び C_{\max} とした。仮説検定を実施する項目は、有意水準を原則として両側5%とし、その確率値 (p 値) を表示した。なお、多重性の調整は行わなかった。

II. 結 果

1. ビラスチン錠 20mg「明治」、ビラスチン OD 錠 20mg「明治」の水なし投与条件及び水あり投与条件の生物学的同等性試験

1) 対 象

普通錠試験、OD 錠水なし試験及び OD 錠水あり試験の被験者背景を表2に示した。計画被験者数 (普通錠試験及び OD 錠水なし試験：各48名、OD 錠水あり試験：54名) に第I期で治験薬が投与された。その後、中止被験者を除いた普通錠試験47名 (中止1名)、OD 錠水なし試験46名 (中止2名)、OD 錠水あり試験53名 (中止1名) の被験者が第II期で治験薬を投与され完了した。試験を完了した被験者の血漿中ビラスチン濃度データを薬物動態解析に用い、生物学的同等性評価対象集団とした。

2) 薬物動態

普通錠試験、OD 錠水なし試験及び OD 錠水あり

試験における血漿中ビラスチン濃度推移を図3に、薬物動態パラメータを表3に示した。

ビラスチン錠 20mg「明治」1錠を47名に単回経口投与したときの血漿中ビラスチン濃度は、投与0.5～4 hr後に C_{\max} に到達し、その後、時間経過に伴い減少した。各薬物動態パラメータの平均値は、 t_{\max} : 1.37 hr, C_{\max} : 293 ng/mL, $t_{1/2}$: 8.44 hr, AUC_t : 1377.0 ng·hr/mL, AUC_{∞} : 1375.9 ng·hr/mL であった。

ビラノア®錠 20mg 1錠を47名に単回経口投与したときの血漿中ビラスチン濃度は、投与0.5～4 hr後に C_{\max} に到達し、その後、時間経過に伴い減少した。各薬物動態パラメータの平均値は、 t_{\max} : 1.37 hr, C_{\max} : 295 ng/mL, $t_{1/2}$: 8.61 hr, AUC_t : 1351.6 ng·hr/mL, AUC_{∞} : 1350.2 ng·hr/mL であった。

ビラスチン OD 錠 20mg「明治」1錠を46名に水なしで単回経口投与したときの血漿中ビラスチン濃度は、投与0.5～4 hr後に C_{\max} に到達し、その後、時間経過に伴い減少した。各薬物動態パラメータの平均値は、 t_{\max} : 1.79 hr, C_{\max} : 278 ng/mL, $t_{1/2}$: 8.58 hr, AUC_t : 1313.1 ng·hr/mL, AUC_{∞} : 1310.9 ng·hr/mL であった。

ビラノア® OD 錠 20mg 1錠を46名に水なしで単回経口投与したときの血漿中ビラスチン濃度は、投与0.5～4 hr後に C_{\max} に到達し、その後、時間経過に伴い減少した。各薬物動態パラメータの平均値は、 t_{\max} : 1.71 hr, C_{\max} : 266 ng/mL, $t_{1/2}$: 8.58 hr, AUC_t : 1313.7 ng·hr/mL, AUC_{∞} : 1312.7 ng·hr/mL であった。

ビラスチン OD 錠 20mg「明治」1錠を53名に水

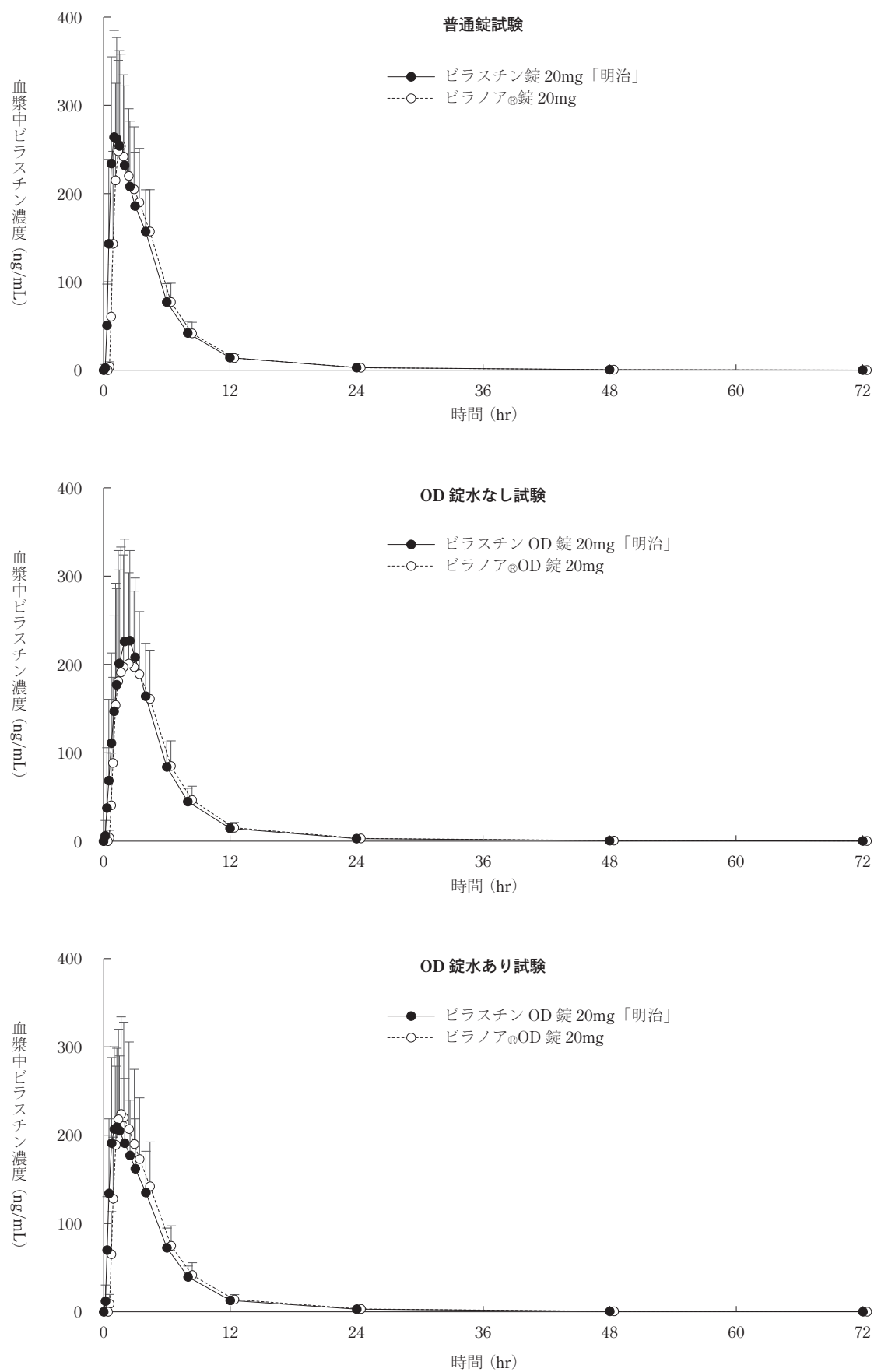


図3 血漿中ピラスチン濃度推移 (平均値 + 標準偏差)

表3 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	普通錠試験		OD錠水なし試験		OD錠水あり試験	
	試験製剤 (n = 47)	標準製剤 (n = 47)	試験製剤 (n = 46)	標準製剤 (n = 46)	試験製剤 (n = 53)	標準製剤 (n = 53)
C_{\max} (ng/mL)	293 ± 120	295 ± 108	278 ± 114	266 ± 115	228 ± 93.1	249 ± 111
AUC_t (ng·hr/mL)	1377.0 ± 377.3	1351.6 ± 343.0	1313.1 ± 396.9	1313.7 ± 407.3	1211.1 ± 352.9	1277.6 ± 414.8
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	1375.9 ± 378.8	1350.2 ± 341.3	1310.9 ± 395.3	1312.7 ± 404.1	1209.4 ± 353.2	1276.1 ± 416.2
t_{\max} (hr)	1.37 ± 0.80	1.37 ± 0.76	1.79 ± 0.84	1.71 ± 0.95	1.35 ± 0.65	1.28 ± 0.66
MRT_t (hr)	5.29 ± 1.12	5.26 ± 0.86	5.59 ± 1.03	5.89 ± 1.49	5.53 ± 0.89	5.59 ± 1.02
$t_{1/2}$ (hr)	8.44 ± 5.17	8.61 ± 4.97	8.58 ± 6.28	8.58 ± 5.84	7.29 ± 3.12	7.96 ± 4.44

平均値 ± 標準偏差

表4 生物学的同等性判定結果

パラメータ		普通錠試験	OD錠水なし試験	OD錠水あり試験
C_{\max}	対数平均値の差	log (0.969)	log (1.060)	log (0.937)
	90%信頼区間 判定結果	log (0.883) ~ log (1.063) 同等	log (0.964) ~ log (1.165) 同等	log (0.868) ~ log (1.011) 同等
AUC_t	対数平均値の差	log (1.013)	log (1.003)	log (0.958)
	90%信頼区間 判定結果	log (0.966) ~ log (1.062) 同等	log (0.963) ~ log (1.044) 同等	log (0.909) ~ log (1.011) 同等

ありで単回経口投与したときの血漿中ピラスチン濃度は、投与0.5～4 hr後に C_{\max} に到達し、その後、時間経過に伴い減少した。各薬物動態パラメータの平均値は、 t_{\max} : 1.35 hr, C_{\max} : 228 ng/mL, $t_{1/2}$: 7.29 hr, AUC_t : 1211.1 ng·hr/mL, AUC_{∞} : 1209.4 ng·hr/mLであった。

ピラノア® OD錠20mg 1錠を53名に水ありで単回経口投与したときの血漿中ピラスチン濃度は、投与0.5～4 hr後に C_{\max} に到達し、その後、時間経過に伴い減少した。各薬物動態パラメータの平均値は、 t_{\max} : 1.28 hr, C_{\max} : 249 ng/mL, $t_{1/2}$: 7.96 hr, AUC_t : 1277.6 ng·hr/mL, AUC_{∞} : 1276.1 ng·hr/mLであった。

3) 生物学的同等性

普通錠試験、OD錠水なし試験及びOD錠水あり試験における生物学的同等性の判定結果を表4に示した。

普通錠試験における C_{\max} 及び AUC_t の対数変換データの平均値の差の90%信頼区間は、それぞれlog(0.883)～log(1.063)及びlog(0.966)～log(1.062)で、いずれも生物学的同等性の判定基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内に含まれており、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

OD錠水なし試験における C_{\max} 及び AUC_t の対数変換データの平均値の差の90%信頼区間は、それぞれlog(0.964)～log(1.165)及びlog(0.963)～log(1.044)で、いずれも生物学的同等性の判定基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内に含まれており、試験製剤と標準製剤は水なし投与条件で生物学的に同等であると判定した。

OD錠水あり試験における C_{\max} 及び AUC_t の対数変換データの平均値の差の90%信頼区間は、それぞれlog(0.868)～log(1.011)及びlog(0.909)～log

表5 有害事象

有害事象名	普通錠試験		OD錠水なし試験		OD錠水あり試験	
	試験製剤 (n = 48)	標準製剤 (n = 47)	試験製剤 (n = 48)	標準製剤 (n = 46)	試験製剤 (n = 53)	標準製剤 (n = 54)
血管迷走神経反射	—	—	1名1件 (2.1%)	—	—	—
CRP上昇	1名1件* (2.1%)	—	—	—	1名1件* (1.9%)	—
総ビリルビン上昇	—	—	1名1件* (2.1%)	—	—	—
好中球減少	—	—	—	—	—	1名1件* (1.9%)
好酸球増加	—	—	—	—	—	1名1件* (1.9%)

括弧内は発現率，*：副作用

(1.011)で、いずれも生物学的同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内に含まれており、試験製剤と標準製剤は水あり投与条件で生物学的に同等であると判定した。

4) 安全性

普通錠試験、OD錠水なし試験及びOD錠水あり試験で発現した有害事象を表5に示した。

普通錠試験では、試験製剤投与群では48名中1名（発現率2.1%）に1件、有害事象が認められた。発現した有害事象は、CRP上昇（48名中1名に1件）であり、治験薬との因果関係は「関連性が否定できない」と判断され、副作用であった。標準製剤投与群では被験者に有害事象は発現しなかった。発現した有害事象の程度は、軽度であり、処置することなく回復した。また、有害事象により治験を中止した被験者はいなかったが、第Ⅱ期治験薬投与前の臨床検査結果により治験責任医師が中止すべきと判断した1名が治験中止となった。死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

OD錠水なし試験では、試験製剤投与群48名中2名（発現率4.2%）に2件、有害事象が認められた。発現した有害事象は、血管迷走神経反射（48名中1名に1件）、総ビリルビン上昇（48名中1名に1件）であり、総ビリルビン上昇は治験薬との因果関係は「関連性が否定できない」と判断され、副作用であった。標準製剤投与群に有害事象は発現しなかった。発現した有害事象の程度は、いずれも軽度であり、血管迷走神経反射は臥位とし回復、総ビ

リルビン上昇は処置することなく回復した。また、有害事象により治験を中止した被験者はいなかったが、第Ⅰ期投与48時間後採血後に同意を撤回した1名、第Ⅱ期治験薬投与前の臨床検査結果により治験責任医師が中止すべきと判断した1名の計2名が治験中止となった。死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

OD錠水あり試験では、試験製剤投与群53名中1名（発現率1.9%）に1件、有害事象が認められた。発現した有害事象は、CRP上昇（53名中1名に1件）であり、治験薬との因果関係は「関連性が否定できない」と判断され、副作用であった。標準製剤投与群54名中2名（発現率3.7%）に2件、有害事象が認められた。発現した有害事象は、好中球減少（54名中1名に1件）及び好酸球増加（54名中1名に1件）であり、いずれも治験薬との因果関係は「関連性が否定できない」と判断され、副作用であった。発現した有害事象の程度は、いずれも軽度であり、処置することなく全て回復又は軽快した。また、有害事象により治験を中止した被験者はいなかったが、第Ⅱ期入院前のPCR検査結果により治験責任医師が中止すべきと判断した1名が治験中止となった。死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

Ⅲ. 考 察

今回、Meiji Seika ファルマ株式会社が開発したヒスタミンH₁受容体拮抗薬であるピラスチンを有

効成分とするビラスチン錠 20mg「明治」及びビラスチン OD 錠 20mg「明治」の製造販売承認申請にあたり、先発医薬品であるビラノア[®]錠 20mg 及びビラノア[®]OD 錠 20mg との生物学的同等性を検討した。

臨床試験の用量として通常用量かつ 1 投与単位の 20 mg を設定し、ビラスチン錠 20mg「明治」では標準製剤にビラノア[®]錠 20mg を、ビラスチン OD 錠 20mg「明治」では標準製剤にビラノア[®]OD 錠 20mg を設定し、日本人健康成人男性を対象とした 2 剤 2 期のクロスオーバー法によるバイオアベイラビリティを比較する生物学的同等性試験を実施した。ビラノア[®]OD 錠 20mg は口腔内崩壊製剤であり、水なしでも服用可能であるが、水とともに投与可能な用法も設定されていることから、水なし投与条件及び水あり投与条件の両条件での生物学的同等性を検証した。

各試験で試験製剤及び標準製剤を経口投与したときの各被験者の血漿中ビラスチン濃度は定量下限値 (0.200 ng/mL) を大きく上回り、薬物動態パラメータを算出する上で十分な推移を示したことより、本試験におけるビラスチンの定量範囲及び投与量の設定は生物学的同等性を検証するにあたり妥当であると考えられた。設定した採血回数及び時点は、全ての被験者で後発医薬品ガイドラインの基準である「投与直前に 1 点、 C_{max} に達するまでに 1 点、 C_{max} 付近に 2 点、消失過程に 3 点の計 7 点以上」を満たしており、 C_{max} 及び AUC 等の評価に十分であった。設定した最終採血時点の投与 72 時間後は、各試験の試験製剤及び標準製剤における各被験者の AUC 比 (AUC_t/AUC_{∞}) は全ての被験者で「 AUC_t が AUC_{∞} の 80% 以上になる時点」を満たし、「 t_{max} から $t_{1/2}$ の 3 倍以上」であったことから、妥当であった。設定した休薬期間の 14 日間は、全ての被験者で「 $t_{1/2}$ の 5 倍以上」であり、かつ第Ⅱ期投与前の血漿中濃度は全ての被験者で定量下限値未満で

あったことから、妥当であった。

これらの結果より、本試験デザインは適切であり、生物学的同等性の判定を行うことに問題は認められないと考えられた。

各試験の C_{max} 及び AUC_t の対数変換データの平均値の差の 90% 信頼区間は、いずれも生物学的同等性の判定基準の範囲内であり、ビラスチン錠 20mg「明治」はビラノア[®]錠 20mg と生物学的に同等であると判定された。また、ビラスチン OD 錠 20mg「明治」は水なし投与条件及び水あり投与条件の両条件でビラノア[®]OD 錠 20mg と生物学的に同等であると判定された。また、有害事象の発現の頻度も試験製剤及び標準製剤で顕著な差はなく、重篤な副作用も認められなかったことから、安全性について問題はないと考えられた。

以上の結果より、ビラスチン錠 20mg「明治」及びビラスチン OD 錠 20mg「明治」は、「アレルギー性鼻炎」、「蕁麻疹」及び「皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」を有する患者に対し、いずれもビラノア[®]錠 20mg 及びビラノア[®]OD 錠 20mg と治療学的な同等性を保証できると考えた。

利益相反

本試験は、Meiji Seika ファルマ株式会社からの委託により契約を締結して、医療法人北武会美しが丘病院で実施した。なお、露木由美子、鎌瀬今日子、石渡和也は Meiji Seika ファルマ株式会社の社員である。

文献

- 1) ビラノア[®]錠 20mg 添付文書〔2026 年 1 月改訂（第 2 版）〕/ ビラノア[®]OD 錠 20mg 添付文書〔2026 年 1 月改訂（第 3 版）〕（大鵬薬品工業株式会社）
- 2) 令和 2 年 3 月 19 日付 薬生薬審発 0319 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」