



デスロラタジン錠 5 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

土田竜平¹⁾／加藤智久¹⁾／小川志麻¹⁾／佐々木啓徳¹⁾／
北川彰信^{2)*}／大西明弘^{3)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のデスロラタジン錠 5 mg 「サワイ」と先発医薬品であるデザレックス[®]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法による生物学的同等性試験を行った。

試験薬投与後 72 時間までの血漿中デスロラタジン濃度を測定し、有効成分の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (C_{max}) を指標として、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、両製剤の AUC_t と C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、生物学的同等性の判定基準を満たした。

本試験において有害事象は、認められなかった。

以上の結果より、デスロラタジン錠 5 mg 「サワイ」は、デザレックス[®]錠 5 mg との生物学的同等性が検証された。

キーワード：デスロラタジン，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

デスロラタジンはロラタジンの活性代謝物であり、持続的なヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を有するアレルギー性疾患治療薬である¹⁾。

わが国では、デスロラタジン製剤としてデザレックス[®]錠 5 mg (オルガノン株式会社) が上市されて

いる。

デスロラタジン錠 5 mg 「サワイ」は、1 錠中にデスロラタジンを 5 mg 含有する製剤で、先発医薬品であるデザレックス[®]錠 5 mg 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沢井製薬株式会社で開発された。

デスロラタジン錠 5 mg 「サワイ」の医薬品製造

表 1 試験薬

試験薬	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
試験製剤	デスロラタジン錠 5 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルムコーティング錠	1 錠中デスロラタジン 5 mg を含有
標準製剤	デザレックス [®] 錠 5 mg	オルガノン株式会社		

1) 沢井製薬株式会社 開発部 2) 医療法人社団 勲和会 愛和クリニック 3) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学

*: 試験責任医師 **: 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2 適格性基準

【選択基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す選択基準のすべてを満たす者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ① 同意取得時の年齢が20歳以上45歳未満の日本人健康成人男性
- ② 体重が50 kg以上80 kg以下の者
- ③ BMI「体重(kg)/[身長(m)]²」が18.5以上25.0未満の範囲にある者(小数点第2位切り捨て)
- ④ 事前検診の結果を考慮し、治験責任医師または治験分担医師が本治験の被験者として適格と判断した者
- ⑤ 治験参加中の遵守事項に従い、本治験実施計画書に定めた診察・検査を受け、自覚症状などの申告ができる者

【除外基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す除外基準のいずれにも該当しない者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ① てんかん等の痙攣性疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ② 薬物動態および安全性に影響を及ぼすと考えられる消化管・心臓・肝臓・腎臓・血液等の疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ③ 事前検診の臨床検査でALTが45 U/Lを超えた者
- ④ 事前検診の12誘導心電図でWPW症候群、完全右脚ブロック、Brugada症候群と判定された者(機器自動判定を含む)
- ⑤ 胃腸管部位に胃切除、胃腸縫合術、腸管切除などの大きな手術歴がある者(虫垂切除術および鼠径ヘルニア修復術は可とする)
- ⑥ 薬物に対する過敏症・薬物に対するアレルギーなどがある者
- ⑦ アルコールあるいは薬物依存者
- ⑧ 第I期治験薬投与前12週間以内に臨床試験に参加し、他の治験薬の投与を受けた者(健康食品の臨床試験は第I期治験薬投与前4週間以内とする)
- ⑨ 第I期治験薬投与前4週間以内に200 mLまたは12週間以内に400 mLを超えるような採血(献血など)、もしくは、治験薬投与前2週間以内に成分献血を実施した者
- ⑩ 事前検診の免疫学的検査で陽性が確認された者
- ⑪ その他、治験責任医師または治験分担医師により治験参加に不適格と判断された者

表3 治験デザイン

被験者数	第I期	休薬期間	第II期
16	デザレックス [®] 錠5 mg	14日間以上	デスロラタジン錠5 mg 「サワイ」
16	デスロラタジン錠5 mg 「サワイ」		デザレックス [®] 錠5 mg

販売承認申請に際し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾に従い、デザレックス[®]錠5 mgを対照とする生物学的同等性試験を実施したので、以下に報告する。

1. 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、医療法人社団 勲和会 愛和クリニック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、2023年12月に同クリニックにて実施された。

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、デスロラタジンに特徴的な副作用の発現リスクを回避または軽減するために設定した適格性基準(表2)を満たし、かつ薬物に対するアレルギーや、薬物動態および安全性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。

表4 治験スケジュール表

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	体温	血圧・脈拍数	12誘導心電図	臨床検査 免疫学的検査 尿中薬物検査	臨床検査 尿検査 血液生化学的検査	抗原検査 SARS-CoV-2	食事
同 意 取 得														
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○	○		
入院1日目 (入院日)	—	入 院												
	19:00	—						○				○	○	○
入院2日目 (投与日)	7:00	—		○		○		○	○	○				
	9:00	0	○											
	9:10	0.17		○										
	9:20	0.33		○										
	9:30	0.5		○										
	9:45	0.75		○										
	10:00	1		○										
	10:30	1.5		○										
	11:00	2		○		○		○	○					
	11:30	2.5		○										
	12:00	3		○										
	13:00	4		○										
	14:00	5		○										
	15:00	6		○										○
	17:00	8		○										
19:00	—												○	
21:00	12		○											
入院3日目	9:00	24		○		○		○	○					○
	13:00	—												○
	19:00	—												○
入院4日目	9:00	48		○		○		○	○					○
	13:00	—												○
	19:00	—												○
入院5日目 (退院日)	9:00	72		○		○		○	○			○		
	—	退 院												

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先した。
 原則として、治験薬投与および採血は、被験者番号順に一定間隔で実施した。
 事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

表5 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	白血球数, 赤血球数, 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, AST, ALT, LD, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, γ -GT, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, クロール, カリウム, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖, CRP
尿 検 査 (中間尿とした)	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*	梅毒検査 (STS法, TP抗原法), HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原・抗体
尿中薬物検査*	アンフェタミン類, バルビツール酸類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 大麻, モルヒネ系麻薬, フェンシクリジン, 三環系抗うつ剤, メチレンジオキシメタンフェタミン, オキシコドン類, プロポキシフェン類
SARS-CoV-2 抗原検査**	

* : 事前検診のみで実施した。

** : 各期入院日に実施した。

表6 被験者の背景 (n = 32)

	年 齢 (歳)	身 長 (cm)	体 重 (kg)	BMI
平均値	35.1	171.5	64.1	21.7
S.D.	7.5	5.7	7.3	1.5
最大値	44	181.9	79.2	24.6
最小値	20	159.9	52.3	19.3

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32例を1群16例の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は14日間以上とした (表3)。

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, デスロラタジン錠5mg「サワイ」またはデザレックス®錠5mg1錠を水150mLとともに服用させた。

治験薬投与前1時間と投与後2時間は絶食とし, 投与後6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, 喫煙, 姿勢および行動・運動等を管理した。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4) に従い, 各観察検査 (表5) 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, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48および72時間 (合計18時点) の血漿中デスロラタジン濃度をLC/MS法で測定した。

7) 統計解析

最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (C_{max}) を生物学的同等性評価のパラメータとし, 両製剤の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およびt_{max}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 (イーピーエス株式会社) 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」²⁾ の判定基準に従い, 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log(0.80)~log(1.25)の範囲にあるとき, 両製剤は生

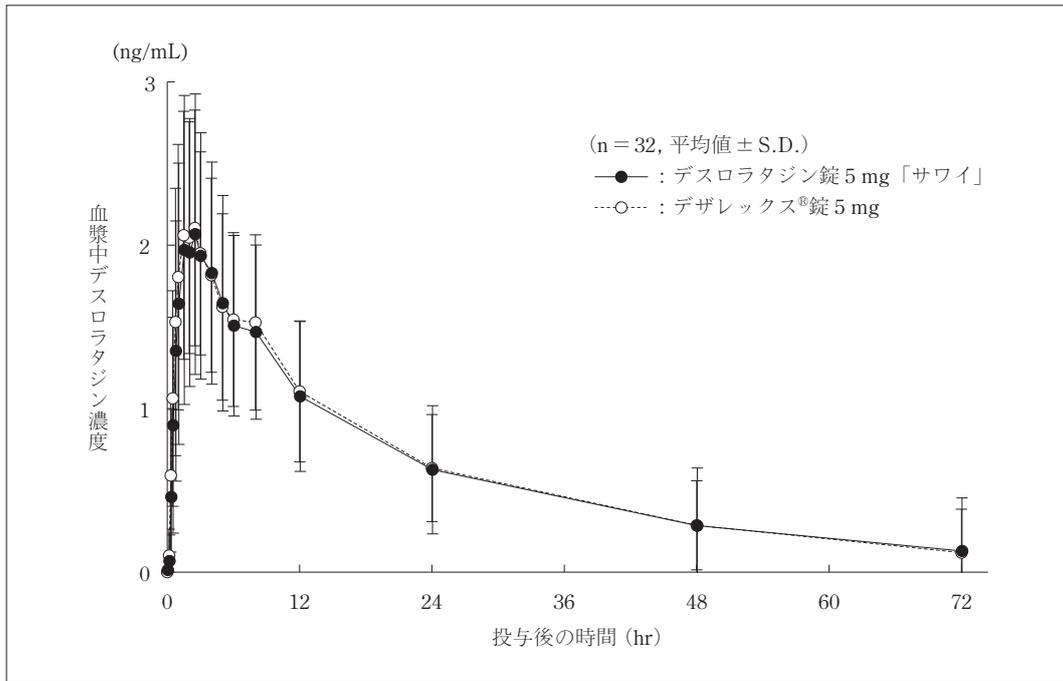


図1 血漿中デスロラタジン濃度

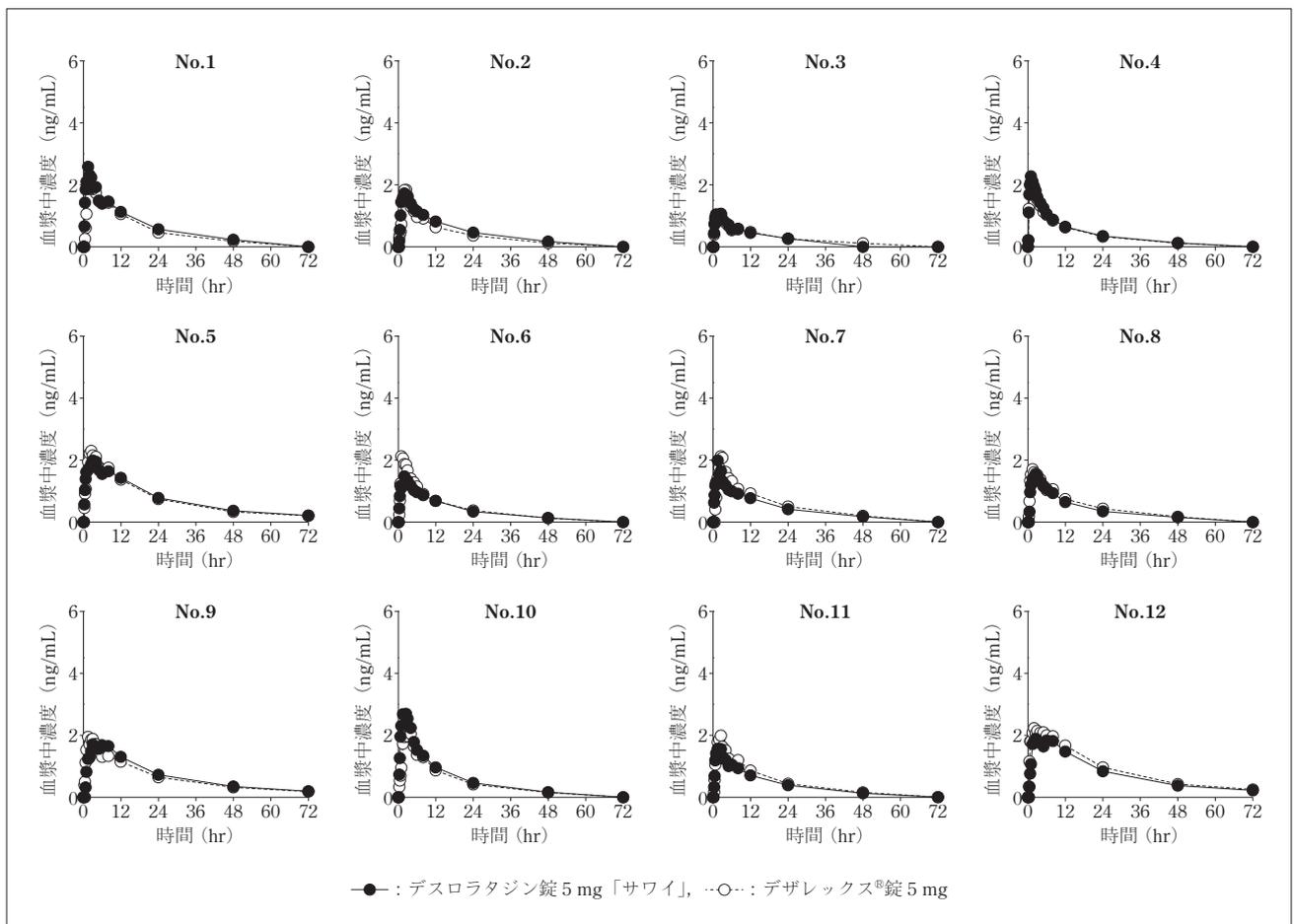


図2 各被験者の血漿中デスロラタジン濃度 (1)

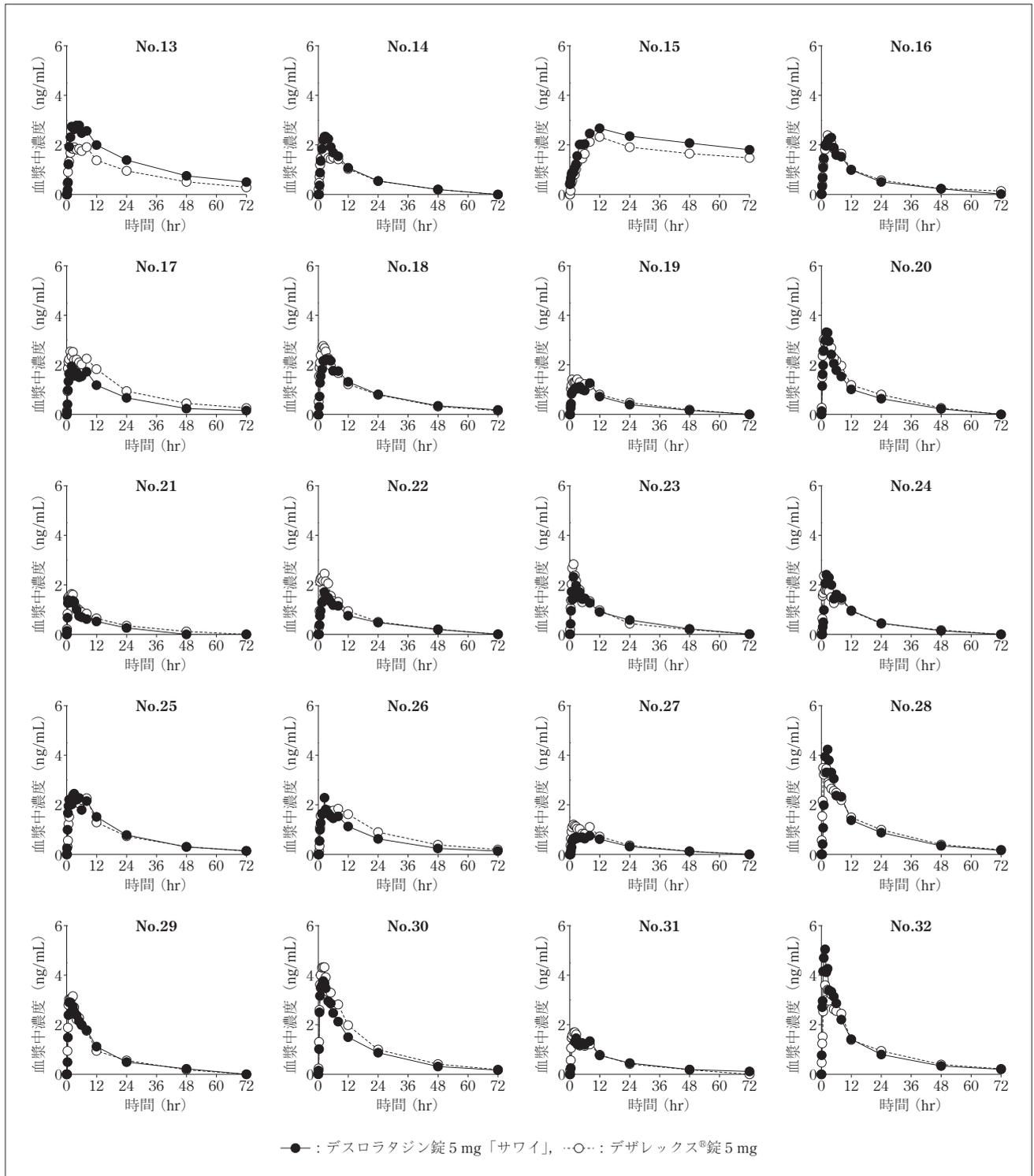


図2 各被験者の血漿中デスロラタジン濃度 (2)

物学的に同等と判定することとした。

上記を満たさない場合でも、総被験者数が20名(1群10名)以上で、両製剤の溶出挙動が類似であり、かつ上記の基準を満たさないパラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲にあ

れば、両製剤は生物学的に同等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、生理学的検査において異常が認められた場

表7 薬物動態パラメータ (n=32, 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 _∞ (%)
デスロラタジン錠 5 mg 「サワイ」	44.070 ± 25.527	57.873 ± 79.143	2.250 ± 0.904	2.95 ± 2.33	0.039 ± 0.010	21.60 ± 19.42	18.18 ± 4.15	90.5 ± 11.3
デザレックス [®] 錠 5 mg	44.912 ± 21.121	56.959 ± 65.282	2.271 ± 0.694	2.52 ± 2.15	0.039 ± 0.010	21.60 ± 20.23	18.38 ± 3.81	91.2 ± 11.4
分散分析結果 *	—	p = 0.2043	—	p = 0.2436	p = 0.8476	—	p = 0.3894	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表8 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(0.91)~log(1.00)	log(0.90)~log(1.02)
対数値の平均値の差	log(0.95)	log(0.96)

合、臨床検査において異常変動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（関連ありまたは関連なし）を判定することとした。なお、有害事象のうち、治験薬との関連ありを副作用とした。

2. 試験結果

1) 対象被験者

被験者として登録され、治験薬の投与を受け、治験を完了した32例を安全性および薬物動態の評価対象とした。被験者の背景は表6に示すとおりであった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中デスロラタジン濃度推移を図1、各被験者の血漿中濃度推移を図2に示した。薬物動態パラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表7に示した。

血漿中デスロラタジン濃度は製剤間で類似した推移を示した。AUC_∞、tmax、kelおよびMRTにおいて製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中デスロラタジン濃度より求めた両製剤のAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.91)~log(1.00)およびlog(0.90)~log(1.02)であり、いずれも基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。したがって、デスロ

ラタジン錠5mg「サワイ」とデザレックス[®]錠5mgは、生物学的に同等であると判定された(表8)。

4) 安全性

安全性解析対象集団32例において有害事象は発現しなかった。

生理学的検査および臨床検査で基準値範囲からの逸脱が認められたが、いずれも臨床的に問題ないと判断された。

考察および結論

ジェネリック医薬品のデスロラタジン錠5mg「サワイ」について、先発医薬品であるデザレックス[®]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法による生物学的同等性試験を行った。

その結果、両製剤のAUC_tおよびCmax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も製剤間に有意差は認められなかった。

本治験において有害事象は発現しなかった。生理学的検査および臨床検査で基準値範囲からの逸脱が散見されたが、いずれも臨床的に問題はないと判断され、被験者の安全性に問題はなかったと考えられた。

以上の試験結果より、デスロラタジン錠5mg「サ

ワイ」とデザレックス[®]錠5 mgとの生物学的同等性が検証された。

利益相反

デスロラタジン錠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、医療法人社団 勲和会 愛和クリニックで実施した。

参考文献

- 1) オルガノン株式会社：デザレックス[®]錠5 mg 添付文書，2024年5月改訂（第4版）
 - 2) 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日医薬審第786号，平成18年11月24日薬食審査発第1124004号，平成24年2月29日薬食審査発0229第10号および令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号にて一部改正）〕
-