



# ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 10 mg 「日医工」の 健康成人における生物学的同等性試験

坂中千恵<sup>1)</sup> / 石井伸弥<sup>1)</sup> / 上田恵子<sup>1)</sup> / 亀山祐美<sup>1)</sup> / 岸 暁子<sup>1)</sup> / 切原賢治<sup>1)</sup> /  
鈴木一詩<sup>1)</sup> / 高田宗典<sup>1)</sup> / 田中基嗣<sup>1)</sup> / 和田千賀子<sup>2)</sup> / 伊藤 誠<sup>2)</sup> / 西村優理子<sup>2)</sup>

## Bioequivalence study of BEPOTASTINE BESILATE OD TABLETS 10 mg 「NICHIIKO」 on healthy adults

Chie SAKANAKA et al., *The University of Tokyo Hospital*

### はじめに

ベポタスチンベシル酸塩は、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用とアレルギー性炎症における好酸球浸潤抑制作用により、抗アレルギー作用を示す。非臨床試験において、脳内ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体占拠率や脳内への移行性が低いことが示唆され、アレルギー性鼻炎の3大症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）や蕁麻疹の症状（掻痒、発斑）および皮膚疾患に伴う掻痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症）を改善する抗アレルギー剤である。

日医工(株)が口腔内崩壊錠として開発したベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 10 mg 「日医工」（ベポタスチンベシル酸塩 10 mg を含有）（以下、「試験製剤」と略す）は、先発医薬品であるタリオン<sup>®</sup> OD 錠 10 mg （ベポタスチンベシル酸塩 10 mg を含有）（以下、「標準製剤」と略す）と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、ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 10 mg 「日医工」とタリオン<sup>®</sup> OD 錠 10 mg 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」<sup>1)</sup>（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を計画した。本試験は、東京大学医学部附属病院治験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（省令 GCP）を遵守して、東京大学医学部附属病院にて実施した。なお、本製剤は口腔内崩壊錠のため、「医薬品承認申請ガイドブック 2000」<sup>2)</sup> に則り、水なし投与試験と水あり投与試験を実施した。

### I. 試験方法

#### 1. 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、すべての試験条件において判定基準に適合した（図 1）。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」<sup>3)</sup> 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

1) 東京大学医学部附属病院 2) 日医工株式会社 開発・企画本部

**Key words:** ベポタスチンベシル酸塩, 口腔内崩壊錠, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

表1 治験薬

製 剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	ベポタスチンベシル酸塩 OD錠10mg「日医工」	タリオン®OD錠10mg
ロット番号	BEP10OD-1	X156A
製 造	日医工株式会社	田辺三菱製薬株式会社
成分・含量	1錠中にベポタスチンベシル酸塩10mgを含有	

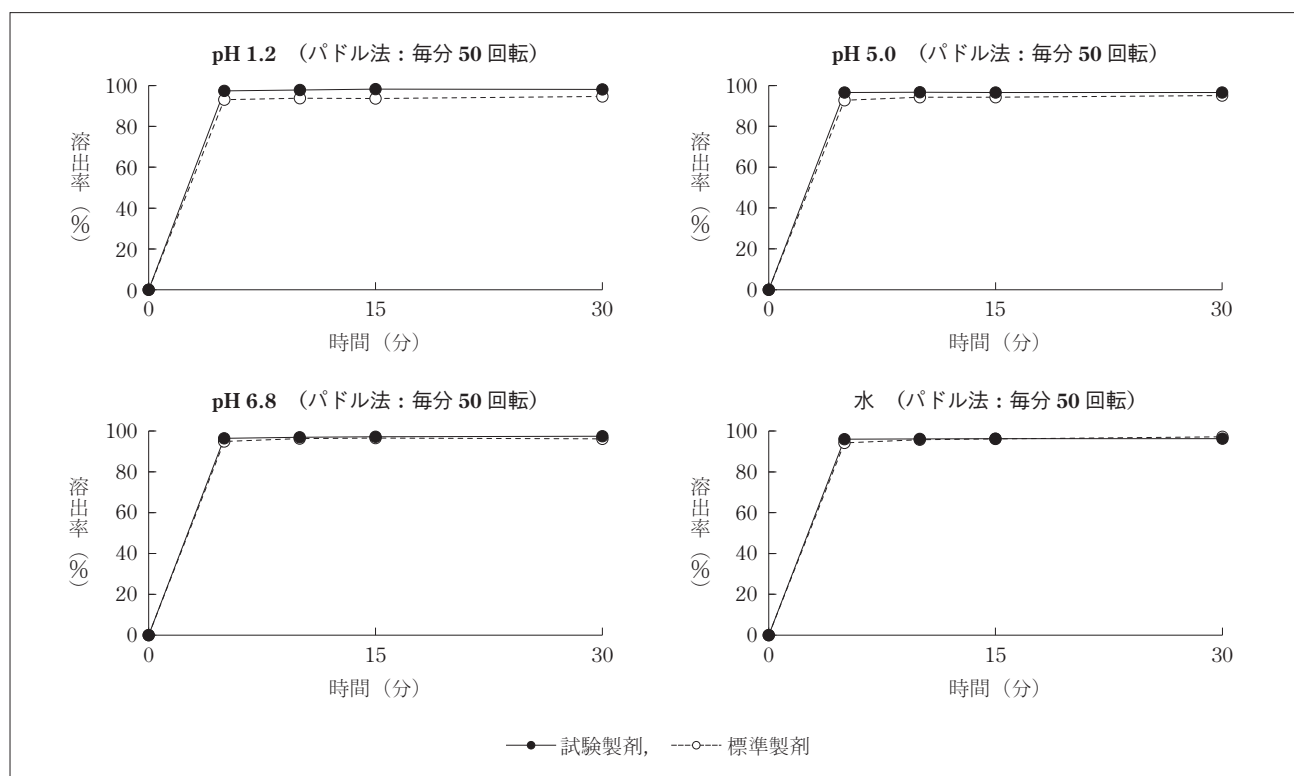


図1 溶出試験結果

験を実施したところ、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。

水なし投与試験および水あり投与試験の各治験に参加した被験者数はそれぞれ24例であり、それぞれの被験者の年齢は、20～38 (平均±標準偏差: 26.2±5.9) 歳、および22～40 (30.1±6.0) 歳で、体重は50.5～74.4 (61.3±5.3) kg、および53.1～76.0 (62.5±7.1) 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にお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)。投与は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錠を口腔内で治験薬を崩壊させ、唾液とともに服用する水なし投与試験と、水150 mLとともに服用する水あり投与試験を実施した。

## 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。

## 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

表2 治験デザイン

被験者識別コード	第I期	休薬期間	第II期
T1601-X-02, T1601-X-04, T1601-X-05, T1601-X-08, T1601-X-09, T1601-X-12, T1601-X-13, T1601-X-14, T1601-X-17, T1601-X-18, T1601-X-22, T1601-X-23	試験製剤投与	5日間以上	標準製剤投与
T1601-Y-02, T1601-Y-03, T1601-Y-05, T1601-Y-07, T1601-Y-09, T1601-Y-11, T1601-Y-13, T1601-Y-16, T1601-Y-17, T1601-Y-18, T1601-Y-23, T1601-Y-24			
T1601-X-01, T1601-X-03, T1601-X-06, T1601-X-07, T1601-X-10, T1601-X-11, T1601-X-15, T1601-X-16, T1601-X-19, T1601-X-20, T1601-X-21, T1601-X-24	標準製剤投与		試験製剤投与
T1601-Y-01, T1601-Y-04, T1601-Y-06, T1601-Y-08, T1601-Y-10, T1601-Y-12, T1601-Y-14, T1601-Y-15, T1601-Y-19, T1601-Y-20, T1601-Y-21, T1601-Y-22			

表3 治験スケジュール

	経過時間 (hr)	薬剤投与	測定用採血	自覚症状 他覚所見	体温 脈拍 血圧	診察	臨床検査 (採血・採尿)	食事	
前日	入 院								
1日目	0	○	○	常 時 観 察	○	○	○		
	0.33		○						
	0.67		○						
	1		○						
	1.5		○						
	2		○						
	3		○						
	4		○						○*
	6		○						
	9		○						
	10								○
12			○						
2日目	24				○	○	○		
退 院									

\*測定用採血や生理学的検査, 臨床検査, 診察終了後に食事を摂る

た。

1) 治験薬投与前の健康状態

第I期治験薬投与前には, 臨床検査に加え, スクリーニング検査後の病気の有無, 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所見

治験薬投与後から諸検査終了までの間, 治験責任

表4 観察・検査項目

医師の診察	既往歴*, 現病歴*, 聴打診等, 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, 血小板数, 白血球分画
生化学的検査	TP, A/G, ALB, T-Bil, D-Bil, TG, AST, ALT, ALP, LDH, $\gamma$ -GTP, T-Cho, BUN, Crea, CK, 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 (STS, TPHA), HIV抗体

\*: スクリーニング検査時のみ実施

(分担) 医師による診察および聴取により確認した。加えて、自覚症状については、第Ⅱ期退院1週間後までの間、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

治験薬投与前および投与24時間後に体温、脈拍、血圧の測定を実施した。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) 測定対象および測定方法

血漿中ベポタスチン濃度を測定対象とし、分析法バリデーションで保証された定量法(LC/MS/MS法)により実施した。なお、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0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12時間後(計11時点)としへパリンNa添加の採血管を用い、前腕静脈より採血した。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( $AUC_t$ ,  $AUC_{\infty}$ )、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。また、分散分析における薬剤間の検定結果(有意水準 $\alpha = 0.05$ )が同等性を支持するものであるかを検討した。

## II. 試験結果および考察

### 1. 血漿中濃度推移

#### 1) 水なし投与試験

治験に組み入れた24例全例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中ベポタスチン濃度推移を図2に、平均血漿中ベポタスチン濃度推移を図3に、薬物動態パラメータを表5に示した。

試験製剤の血漿中ベポタスチン濃度は、投与 $1.55 \pm 0.70$ 時間後に $C_{max} 116.4 \pm 27.5$  ng/mLに達した。標準製剤においては、投与 $1.44 \pm 0.44$ 時間後に $C_{max} 118.7 \pm 21.7$  ng/mLに達した。また、 $AUC_t$ は試験製剤が $429.8 \pm 77.4$  ng·hr/mL、標準製剤が $438.5 \pm 67.4$  ng·hr/mLとなり、 $AUC_t/AUC_{\infty}$ はそれぞれ $96.3 \pm 0.8\%$ および $96.0 \pm 1.1\%$ を示した。

#### 2) 水あり投与試験

治験に組み入れた24例全例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中ベポタスチン濃度推移を図4に、平均血漿中ベポタスチン濃度推移を図5に、薬物動態パラメータを表6に示した。

試験製剤の血漿中ベポタスチン濃度は、投与

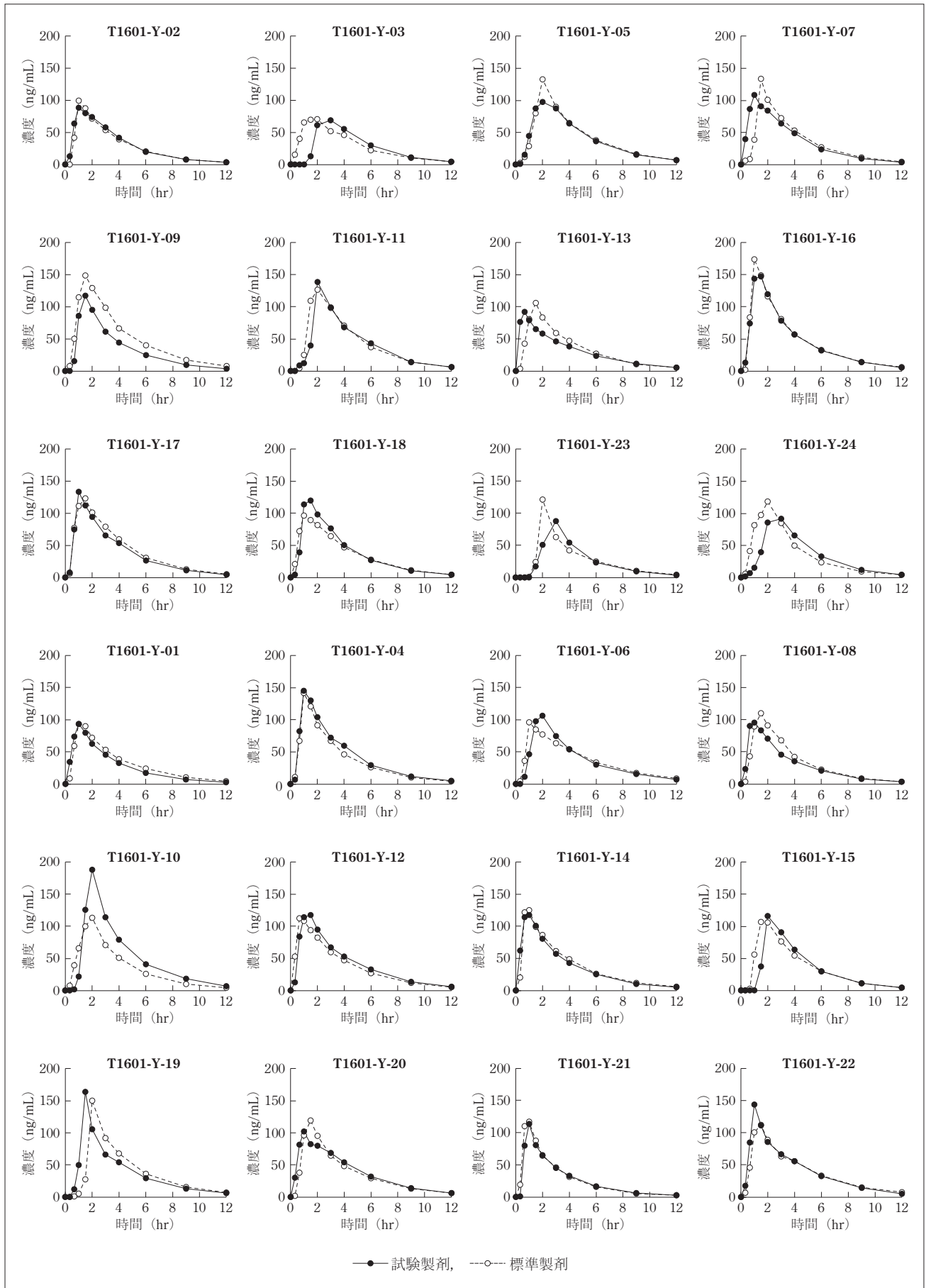


図2 個々の被験者の血漿中ペボタスチン濃度推移〈水なし投与試験〉

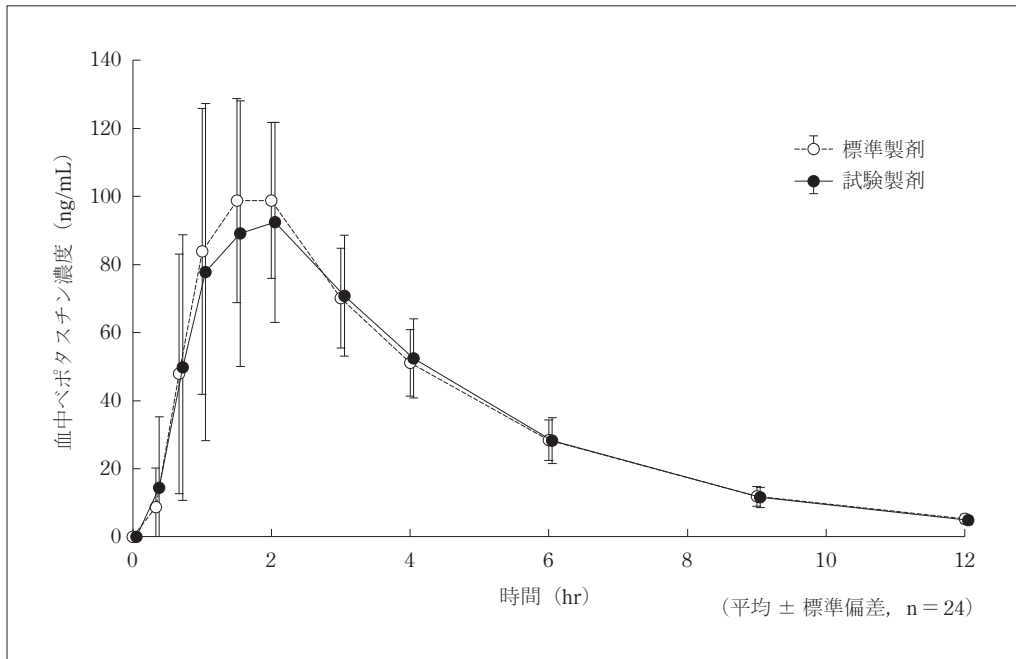


図3 平均血漿中ベボタスチン濃度推移〈水なし投与試験〉

表5 薬物動態パラメータ〈水なし投与試験〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
$C_{max}$ (ng/mL)	116.4 ± 27.5	118.7 ± 21.7
$AUC_t$ (ng·hr/mL)	429.8 ± 77.4	438.5 ± 67.4
$AUC_{\infty}$ (ng·hr/mL)	446.5 ± 80.9	457.1 ± 71.4
$t_{max}$ (hr)	1.55 ± 0.70	1.44 ± 0.44
$t_{1/2}$ (hr)	2.36 ± 0.19	2.43 ± 0.20
MRT (hr)	3.73 ± 0.41	3.70 ± 0.31

(平均 ± 標準偏差, n = 24)

0.92 ± 0.24 時間後に  $C_{max}$  106.8 ± 19.3 ng/mL に達した。標準製剤においては、投与 1.06 ± 0.67 時間後に  $C_{max}$  101.7 ± 21.9 ng/mL に達した。また、 $AUC_t$  は試験製剤が 408.2 ± 50.4 ng·hr/mL、標準製剤が 405.6 ± 53.2 ng·hr/mL となり、 $AUC_t/AUC_{\infty}$  はそれぞれ 96.0 ± 1.2% および 95.8 ± 1.2% を示した。

## 2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表7に示した。

水なし投与試験および水あり投与試験のいずれの試験においても、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  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、生物学的同等性の基準を満たしていた。また、分散分析においても薬剤間に有意水準  $\alpha = 0.05$  で有意差は認

められず、生物学的同等性を支持するものであった。

## 3. 安全性の評価

### 1) 水なし投与試験

治験薬投与された24例中3例に4件の有害事象が認められた。このうち治験薬との関連が否定できなかった有害事象は2例に3件認められた。その内訳は試験製剤において頭痛1例(1件)、鼻漏2例(2件)であった。いずれの事象も非重篤で回復しており、安全性に特に問題はなかった。

### 2) 水あり投与試験

治験薬投与された24例中4例に8件の有害事象が認められた。このうち治験薬との関連が否定できなかった有害事象は4例に6件認められた。その内訳は試験製剤において頭痛1例(1件)、血中ピ

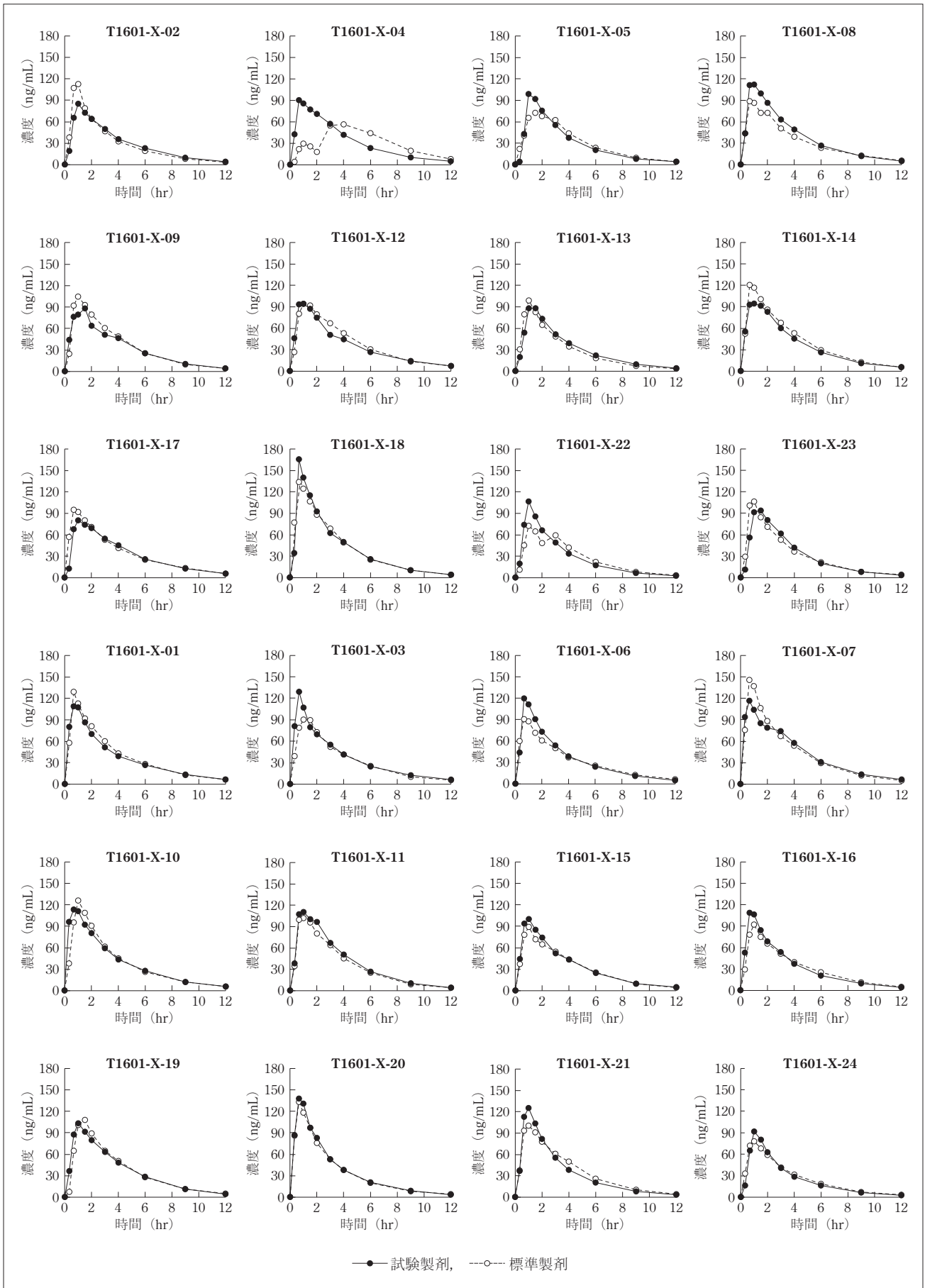


図4 個々の被験者の血漿中ペポタスチン濃度推移〈水あり投与試験〉

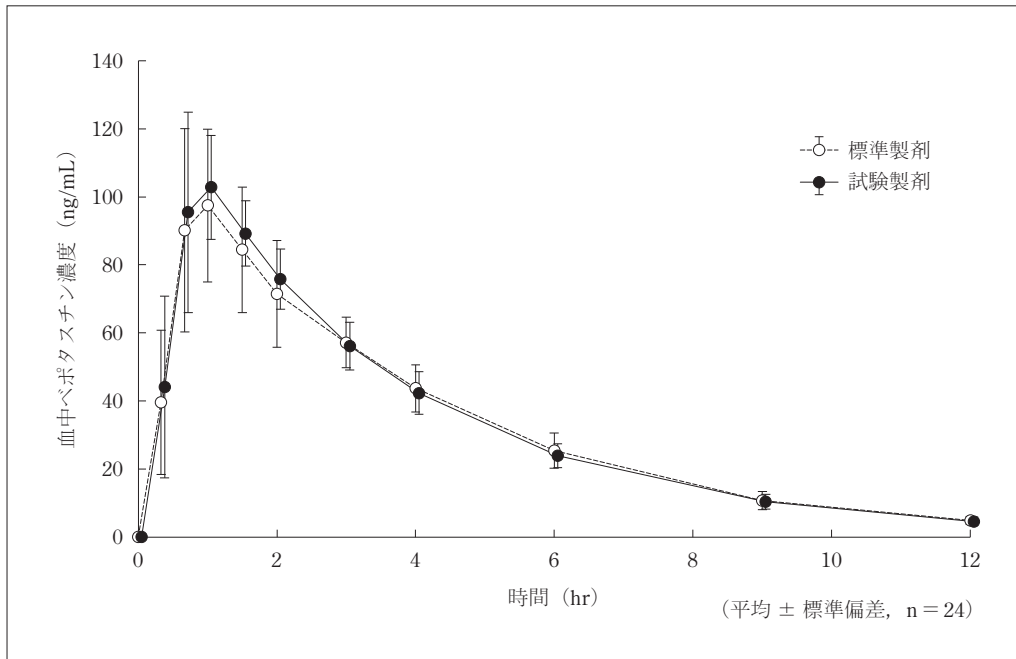


図5 平均血漿中ベポタスチン濃度推移〈水あり投与試験〉

表6 薬物動態パラメータ〈水あり投与試験〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
$C_{max}$ (ng/mL)	106.8 ± 19.3	101.7 ± 21.9
$AUC_t$ (ng·hr/mL)	408.2 ± 50.4	405.6 ± 53.2
$AUC_{\infty}$ (ng·hr/mL)	425.3 ± 53.5	423.5 ± 55.2
$t_{max}$ (hr)	0.92 ± 0.24	1.06 ± 0.67
$t_{1/2}$ (hr)	2.50 ± 0.26	2.51 ± 0.22
MRT (hr)	3.41 ± 0.21	3.53 ± 0.40

(平均 ± 標準偏差, n = 24)

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

投与条件	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
水なし投与	$C_{max}$	log(0.9716)	log(0.9133) ~ log(1.0336)
	$AUC_t$	log(0.9759)	log(0.9343) ~ log(1.0193)
水あり投与	$C_{max}$	log(1.0594)	log(0.9785) ~ log(1.1470)
	$AUC_t$	log(1.0072)	log(0.9834) ~ log(1.0317)

リルビン増加1例(1件), 標準製剤において頭痛1例(1件), 傾眠1例(1件), 口渇1例(1件), 血中ビリルビン増加1例(1件)であった。いずれの事象も非重篤で回復しており、安全性に特に問題はなかった。

## 結 論

ベポタスチンベシル酸塩 OD錠 10 mg「日医工」とタリオン® OD錠 10 mg との生物学的同等性を検証した。その結果、水なし投与試験および水あり投与試験のいずれの試験においても、 $C_{max}$  および  $AUC_t$  の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は



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)製ベポタスチンベシル酸塩 OD錠 10 mg「日医工」と田辺三菱製薬(株)製タリオン<sup>®</sup> OD錠 10 mg は生物学的に同等であると判定された。また、治験薬に起因すると思われる副作用は認められず、安全性に問題はなかった。

なお、ベポタスチンベシル酸塩 OD錠 10 mg「日医工」と同一剤形の製剤であり、同一有効成分を半量含有するベポタスチンベシル酸塩 OD錠 5 mg「日医工」については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>1)</sup>に従いベポタスチンベシル酸塩 OD錠 10 mg「日医工」を標準製剤として実施した溶出試験において、両製剤の溶出

挙動が同等であったことより、ベポタスチンベシル酸塩 OD錠 5 mg「日医工」は、ベポタスチンベシル酸塩 OD錠 10 mg「日医工」と生物学的に同等であるとみなされた。

#### 文 献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (薬食審査発 0229 第10号 平成24年2月29日)
- 2) (財)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
- 3) 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 (薬審第43号 平成3年2月15日)