



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

中川美聡^{1)*} / 平栗貢一²⁾ / 木曾達也²⁾ / 大西明弘^{3)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 10 mg 「サワイ」と先発医薬品であるタリオン[®] OD 錠 10 mg 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絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 10 mg 「サワイ」は口腔内崩壊錠であるため、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を実施した。

ベポタスチンの血漿中濃度より、両製剤の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (C_{max}) を算出し、バイオアベイラビリティを比較した結果、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、本治験において認められた有害事象はいずれも軽度で回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

したがって、ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 10 mg 「サワイ」は、タリオン[®] OD 錠 10 mg と治療学的に同等であると考えられた。

キーワード: ベポタスチン, 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

ベポタスチンベシル酸塩は、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を主体とし、ケミカルメディエーター (ロイコトリエン, トロンボキサン, PAF 等) の産生・遊離抑制作用を現す。好酸球浸潤・増多抑制やインターロイキン-5 の産生抑制も示唆されている。

わが国では、ベポタスチンベシル酸塩を有効成分とする口腔内崩壊錠としてタリオン[®] OD 錠 10 mg (田辺三菱製薬株式会社) 等が上市されている。

ベポタスチンベシル酸 OD 錠 10 mg 「サワイ」は、1 錠中にベポタスチンベシル酸塩 10 mg を含有する製剤であり、先発医薬品であるタリオン[®] OD 錠 10 mg と同一の有効成分を同量含有する同一剤

表 1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 10 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠 (口腔内崩壊錠)	1 錠中, ベポタスチンベシル酸塩 10 mg を含有
タリオン [®] OD 錠 10 mg	田辺三菱製薬株式会社		

1) 医療法人相生会 福岡みらい病院

2) 沢井製薬株式会社 開発部

3) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学 消化器・肝臓内科/慈恵第三病院 中央検査部

*: 治験責任医師 **: 医学専門家

表2 治験デザイン

試験	被験者数	第I期	休業期間	第II期
水あり 試験	10	タリオン [®] OD錠 10 mg	7日間	ベポタスチンベシル酸塩 OD錠 10 mg 「サワイ」
	10	ベポタスチンベシル酸塩 OD錠 10 mg 「サワイ」		タリオン [®] OD錠 10 mg
水なし 試験	10	タリオン [®] OD錠 10 mg	7日間	ベポタスチンベシル酸塩 OD錠 10 mg 「サワイ」
	10	ベポタスチンベシル酸塩 OD錠 10 mg 「サワイ」		タリオン [®] OD錠 10 mg

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。

今回、ベポタスチンベシル酸塩 OD錠 10 mg 「サワイ」とタリオン[®]OD錠 10 mg との治療学的同等性を検証するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾に従って生物学的同等性試験を実施した。

本剤は口腔内崩壊錠のため、「水で服用する試験」(以下、水あり試験)と「水なしで服用する試験」(以下、水なし試験)を行った。

I. 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、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、2016年9月に医療法人相生会 福岡みらい病院で実施された。

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、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20名を1群10名の2群に無作為に割り付けた。休業期間は7日間とした(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1錠を投与した。水あり試験では両製剤を水

150 mLとともに服用させた。水なし試験では両製剤を水なしで唾液とともに服用させた。なお、治験薬投与前1時間と投与後2時間は絶飲とし、投与後4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・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)から投与後24時間(退院日)の諸検査終了時までには、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、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0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8および10時間(合計11時点)の血漿中ベポタスチン濃度を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、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。

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」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%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~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。

表3 治験スケジュール表 (水あり, 水なし試験共通)

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	食事
同 意 取 得											
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	15:00	入 院									
	19:00	—								○	○
投与日 (入院2日目)	7:00	—		○		○		○	○		
	9:00	0	○								
	9:15	0.25		○							
	9:30	0.5		○							
	10:00	1		○							
	10:30	1.5		○							
	11:00	2		○		○		○			
	12:00	3		○							
	13:00	4		○							○
	15:00	6		○							
	17:00	8		○							
19:00	10		○							○	
退院日 (入院3日目)	9:00	24				○		○	○	○	
	—	退 院									

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（明らかに関連あり、おそらく関連あり、関連あるかもしれない、関連なし）を判定することとした。

II. 結 果

1. 水あり試験

1) 対象被験者

治験を終了した20例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～24歳（平均21.4歳）、体重は52.3～76.4 kg（平均61.6 kg）、BMIは18.9～24.7（平均20.9）であった。

2) 血漿中薬物濃度

ベポタスチンの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の分散分析結果を表5-1に示した。血漿中ベポタスチン濃度は製剤間で類似した推移を示し、いずれのパラメータでも有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ベポタスチン濃度より求めたAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(1.00)～log(1.05)およびlog(1.02)～log(1.12)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、ベポタスチンベシル酸塩OD錠10 mg「サワイ」とタリオン®OD錠10 mgは、水あり試験において、生物学的に同等であると判断された（表6）。

表4 観察検査項目 (水あり, 水なし試験共通)

診 察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	体温, 血圧, 脈拍数, 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
尿 検 査	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*	RPR法, 梅毒TP抗体, HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原・抗体
尿中薬物検査*	フェンシクリジン類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 覚せい剤, 大麻, モルヒネ系麻薬, バルビツール酸類, 三環系抗うつ剤

* : 事前検診のみで実施した

4) 安全性

本治験において, 被験者1例に4件の軽度の有害事象が認められたが, 回復が確認されており, 被験者の安全性に問題はなかった(表7)。

2. 水なし試験

1) 対象被験者

被験者19例を薬物動態の評価対象とし, 自己都合により脱落した1例を含む20例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20~24(平均20.9歳), 体重は50.4~66.7kg(平均57.6kg), BMIは18.5~23.9(平均20.5)であった。

2) 血漿中薬物濃度

ベポタスチンの平均血漿中濃度推移を図3, 各被験者の血漿中濃度推移を図4, 薬物動態パラメータの分散分析結果を表5-2に示した。血漿中ベポタスチン濃度は製剤間で類似した推移を示した。薬物動態パラメータの分散分析において, AUC_{∞} および kel で有意差が認められたが, その他のパラメータでは有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ベポタスチン濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, $\log(1.00) \sim \log(1.05)$ および $\log(1.05) \sim \log(1.22)$ であり, いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。したがって, ベポタスチンベシル酸塩OD錠10mg「サワイ」とタリオン[®]OD錠10mgは, 水なし試験において, 生物学的に同等であると判断された(表6)。

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

今回, ジェネリック医薬品のベポタスチンベシル酸塩OD錠10mg「サワイ」について, 先発医薬品であるタリオン[®]OD錠10mg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。ベポタスチンベシル酸塩OD錠10mg「サワイ」は口腔内崩壊錠であることから水あり試験と水なし試験を行い, 血漿中ベポタスチ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, 水あり, 水なしの両投与条件下で, 両製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。参考パラメータの分散分析において, 水なし試験の AUC_{∞} および kel で製剤間に有意差が認められたが, これは検出力が非常に高かったことによりわずかな差が有意な差として検出されたものであり, 両製剤の有効性および安全性に差を生じさせるものではないと考えられた。その他の参考パラメータでは, 製剤間に有意差は認められなかった。以上のことから, ベポタスチンベシル酸塩OD錠10mg「サワイ」とタリオン[®]OD錠10mgは, 生物学的に同等であると判定された。

なお, 本治験において認められた有害事象は, いずれも軽度で回復が確認されており, 被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より, ベポタスチンベシル酸塩OD錠10mg「サワイ」とタリオン[®]OD錠10mgの生物学的同等性が確認されたことから, 両製剤の

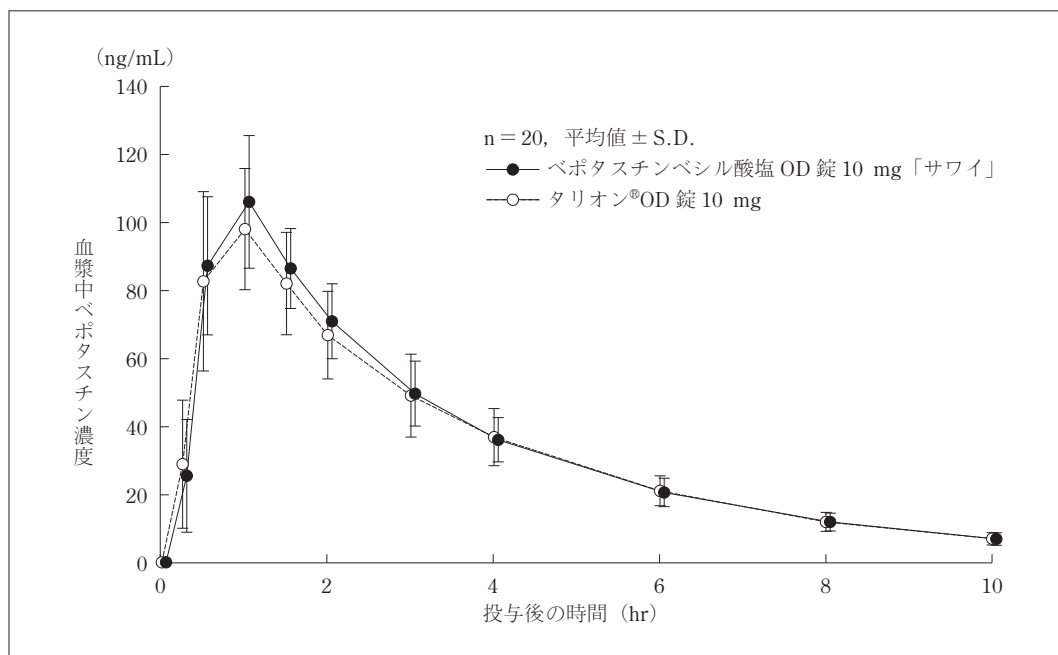


図1 水あり試験の血漿中ベポタスチン濃度

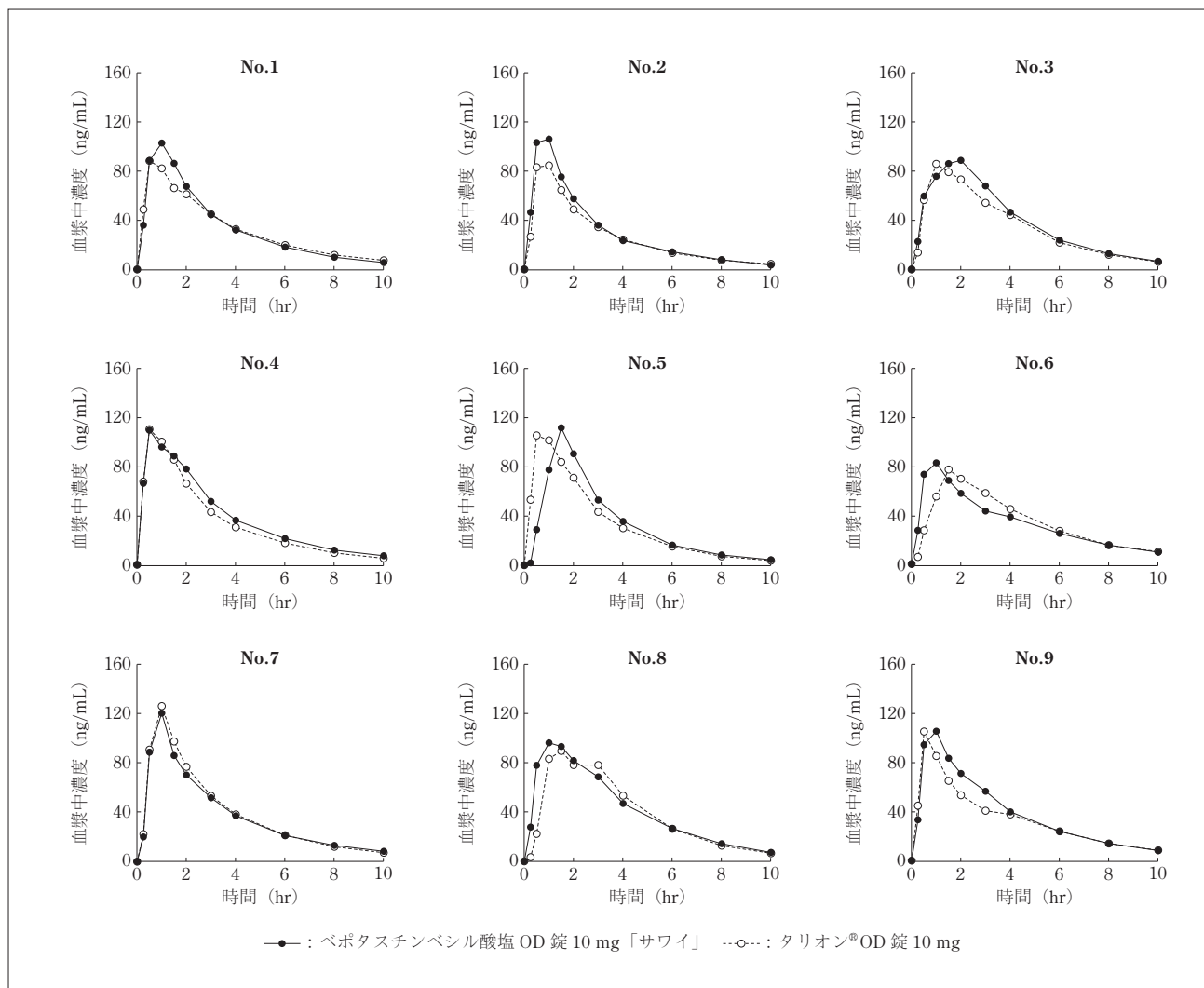


図2 水あり試験の各被験者の血漿中ベポタスチン濃度 (1)

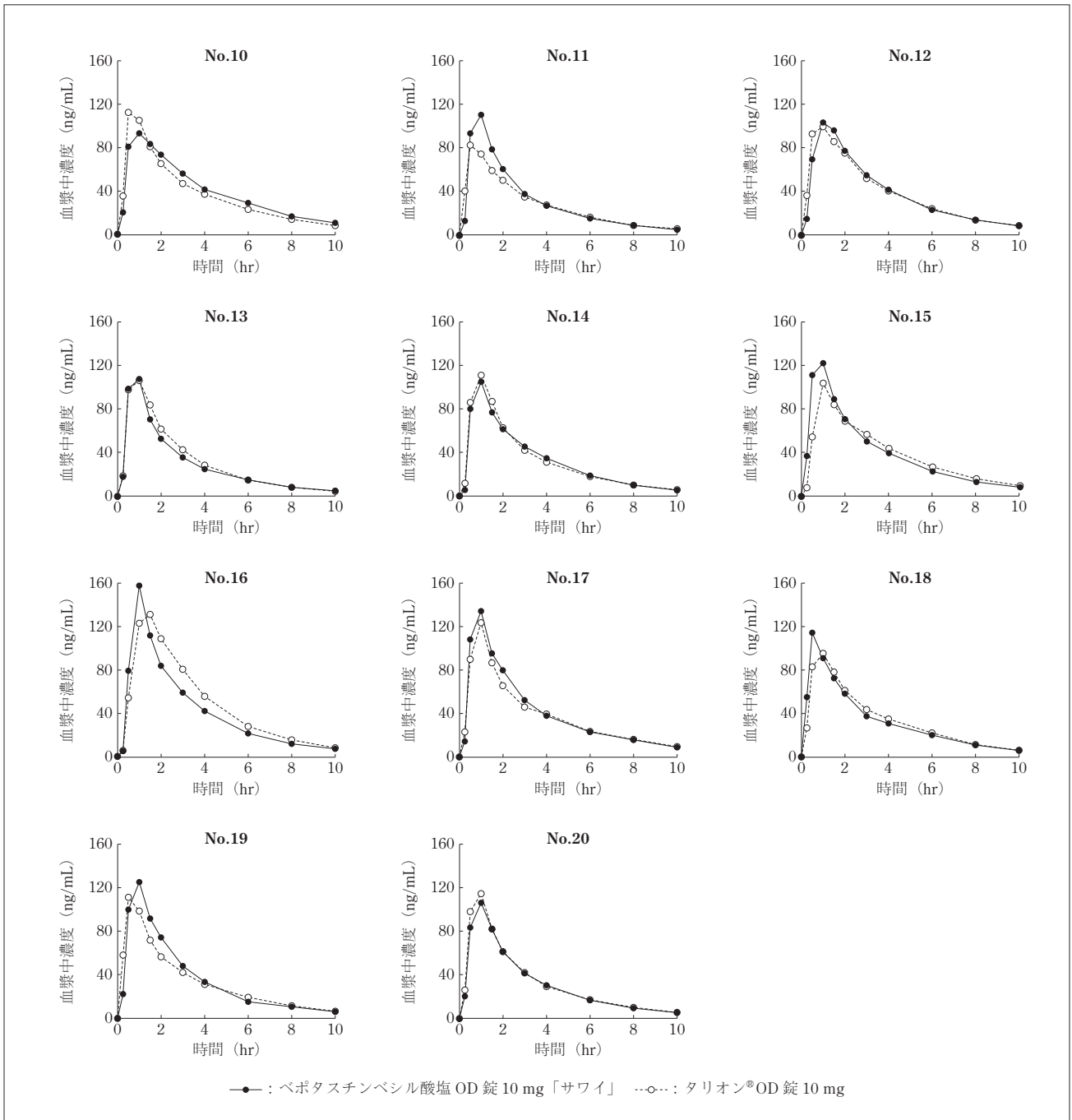


図2 水あり試験の各被験者の血漿中ペポタスチン濃度 (2)

表 5-1 水あり試験の薬物動態パラメータ (n = 20, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ペポタスチンベンシル酸塩 OD 錠 10 mg 「サワイ」	363.17 ± 40.57	388.59 ± 46.58	110.04 ± 16.59	1.03 ± 0.30	0.279 ± 0.037	2.52 ± 0.32	3.04 ± 0.22	93.6 ± 1.9
タリオン® OD 錠 10 mg	354.76 ± 47.03	379.91 ± 50.98	103.11 ± 15.13	0.90 ± 0.35	0.283 ± 0.034	2.48 ± 0.28	3.10 ± 0.27	93.4 ± 1.9
分散分析結果 *	—	p = 0.0927	—	p = 0.2289	p = 0.5422	—	p = 0.2367	—

* : p < 0.05 で有意差あり

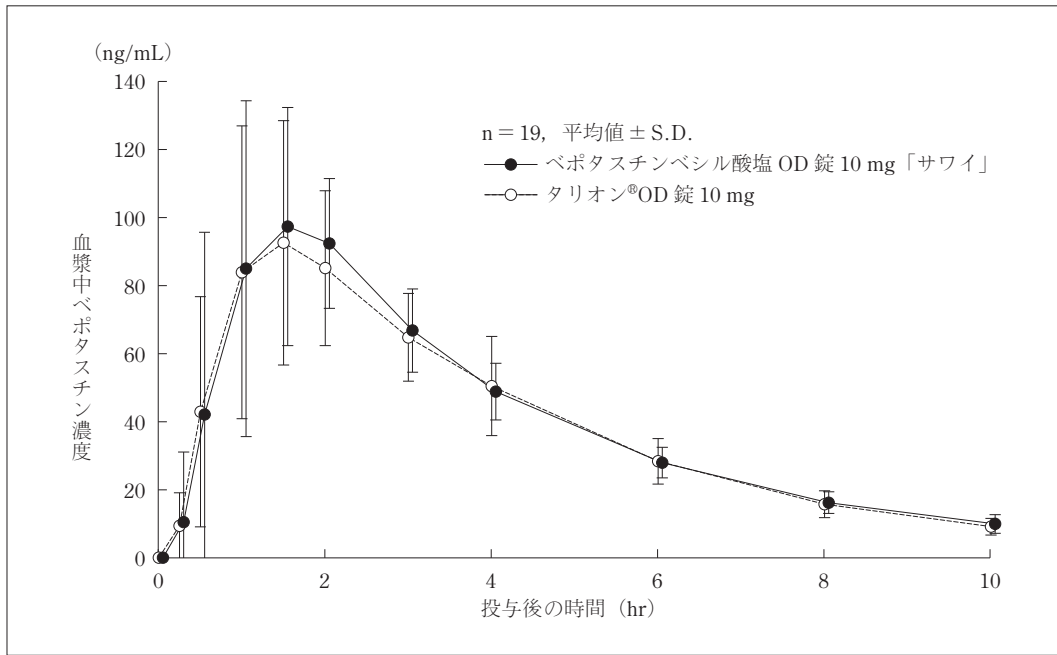


図3 水なし試験の血漿中ベポタスチン濃度

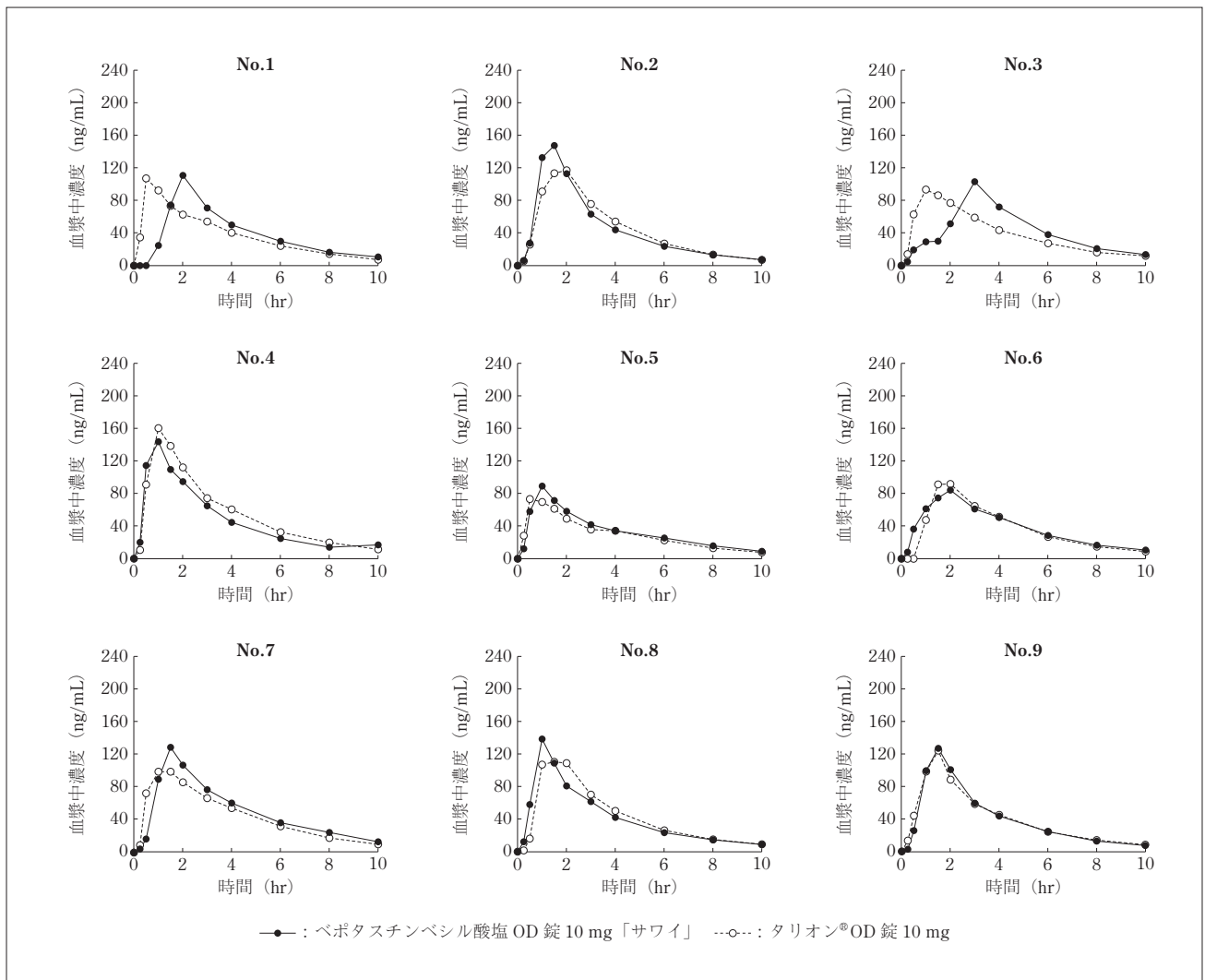


図4 水なし試験の各被験者の血漿中ベポタスチン濃度 (1)

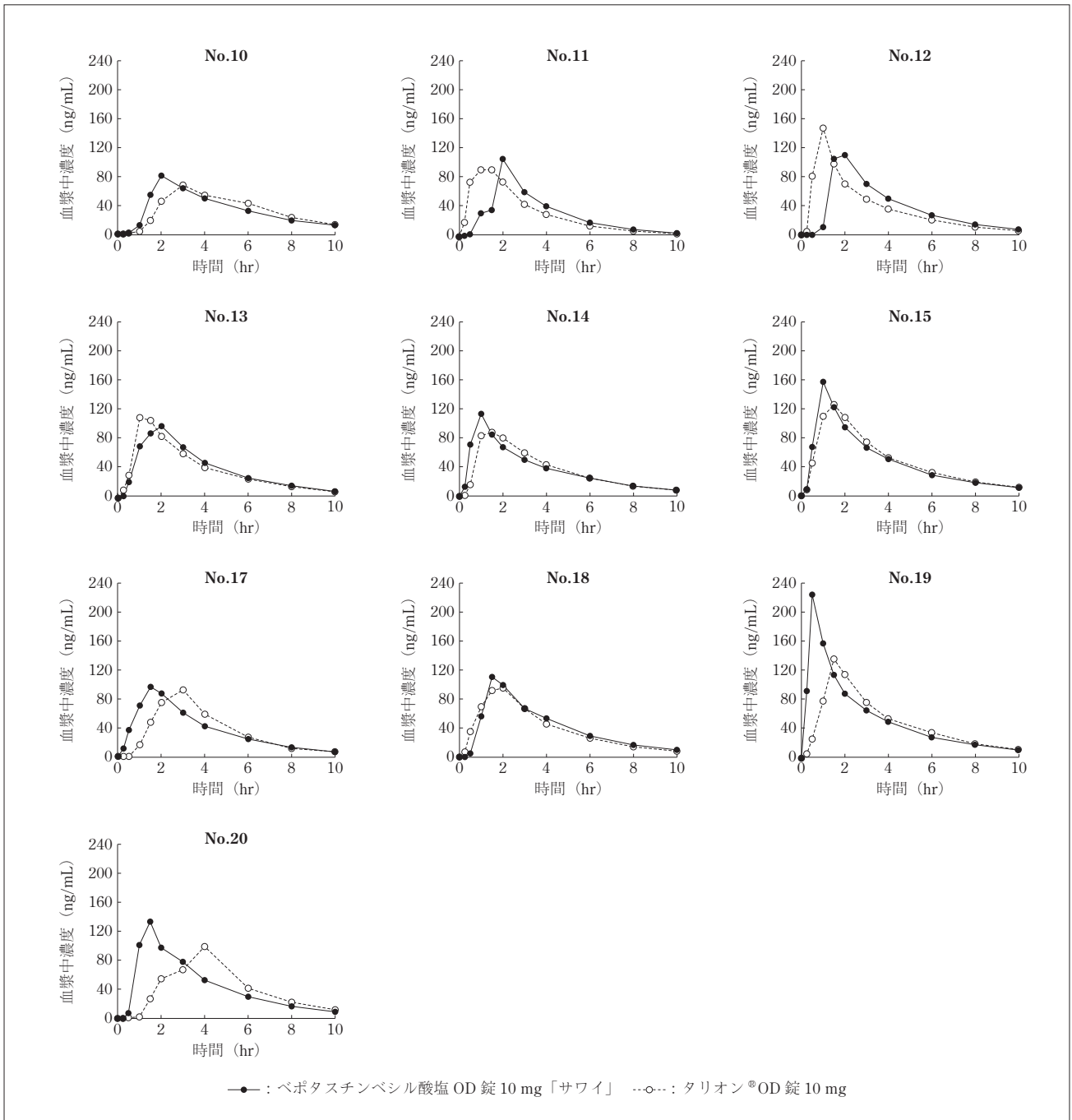


図4 水なし試験の各被験者の血漿中ペポタスチン濃度 (2)

表 5-2 水なし試験の薬物動態パラメータ (n = 19, 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 _∞ (%)
ペポタスチンベシル酸塩 OD 錠 10 mg 「サワイ」	416.82 ± 65.47	454.18 ± 72.60	122.83 ± 34.22	1.55 ± 0.57	0.275 ± 0.033	2.56 ± 0.30	3.50 ± 0.37	91.9 ± 2.4
タリオン® OD 錠 10 mg	407.88 ± 66.51	440.18 ± 72.71	108.39 ± 26.13	1.63 ± 0.90	0.290 ± 0.035	2.42 ± 0.27	3.51 ± 0.47	92.7 ± 2.1
分散分析結果 *	—	p = 0.0284	—	p = 0.7058	p = 0.0311	—	p = 0.9953	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表6 生物学的同等性解析結果

		AUC _t	Cmax
水あり 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(1.00)~log(1.05)	log(1.02)~log(1.12)
	対数値の平均値の差	log(1.03)	log(1.07)
水なし 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(1.00)~log(1.05)	log(1.05)~log(1.22)
	対数値の平均値の差	log(1.02)	log(1.13)

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

表7 有害事象一覧

試験	被験者 番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
水あり 試験	16	発熱	軽度	タリオン [®] OD錠 10 mg	回復	関連あるかもしれない
		白血球数増加	軽度		回復	関連あるかもしれない
		好中球数増加	軽度		回復	関連あるかもしれない
		血糖値上昇	軽度		回復	関連あるかもしれない

治療学的同等性は保証されるものとする。

なお、タリオン[®]OD錠 5 mg のジェネリック医薬品として開発されたベポタスチンベシル酸塩 OD錠 5 mg 「サワイ」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について」²⁾ に定める溶出試験により、ベポタスチンベシル酸塩 OD錠 10 mg 「サワイ」との生物学的同等性が確認された。

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)〕
- 2) 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について〔平成12年2月14日医薬審発第64号(平成18年11月24日医薬審発第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)〕