



レボセチリジン塩酸塩錠 2.5 mg「日医工」および レボセチリジン塩酸塩錠 5 mg「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⁾／西口成美²⁾／新村美和²⁾／中根俊治²⁾

Bioequivalence study of LEVOCETIRIZINE HYDROCHLORIDE TABLETS 2.5 mg「NICHIIKO」and LEVOCETIRIZINE HYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg「NICHIIKO」on healthy adults

UGURI Kamiya (*Kitashinyokohama Internal Medicine Clinic*), et al.

はじめに

レボセチリジン塩酸塩は、ラセミ体であるセチリジン塩酸塩のR-エナンチオマーで治療上の活性本体である。レボセチリジン塩酸塩は、半量でセチリジン塩酸塩と同様な持続性の選択的ヒスタミンH₁受容体拮抗作用を示し、第2世代抗ヒスタミン薬としてアレルギー性鼻炎およびアレルギー性皮膚疾患

に対し優れた効果を示す。

日医工株式会社が開発したレボセチリジン塩酸塩錠 2.5 mg「日医工」（1錠中にレボセチリジン塩酸塩 2.5 mg を含有）およびレボセチリジン塩酸塩錠 5 mg「日医工」（1錠中にレボセチリジン塩酸塩 5 mg を含有）（以下、「試験製剤」と略す）は、先発医薬品であるザイザル[®]錠 5 mg（1錠中にレボセチリジン塩酸塩 5 mg を含有）（以下、「標準製剤」と

表1 治験薬

製剤	2.5 mg 製剤		5 mg 製剤	
	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤
販売名	レボセチリジン塩酸塩錠 2.5 mg「日医工」	ザイザル [®] 錠 5 mg	レボセチリジン塩酸塩錠 5 mg「日医工」	ザイザル [®] 錠 5 mg
ロット番号	LEV2.5T1-2	SP4X	LEV5T1-2	SP4X
製造	日医工株式会社	グラクソ・スミスクライン 株式会社	日医工株式会社	グラクソ・スミスクライン 株式会社
成分・含量	1錠中に レボセチリジン塩酸塩 2.5 mg を含有	1錠中に レボセチリジン塩酸塩 5 mg を含有	1錠中にレボセチリジン塩酸塩 5 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 開発・企画本部

Key words : レボセチリジン塩酸塩, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

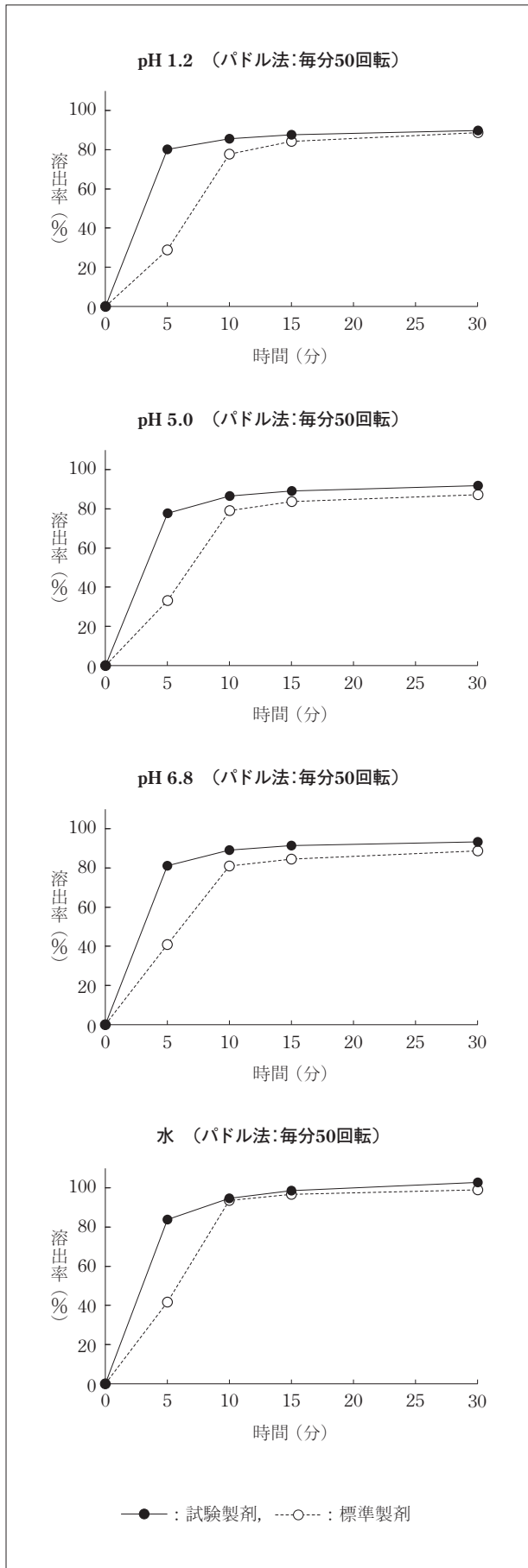


図1 溶出試験結果 <2.5 mg 製剤>

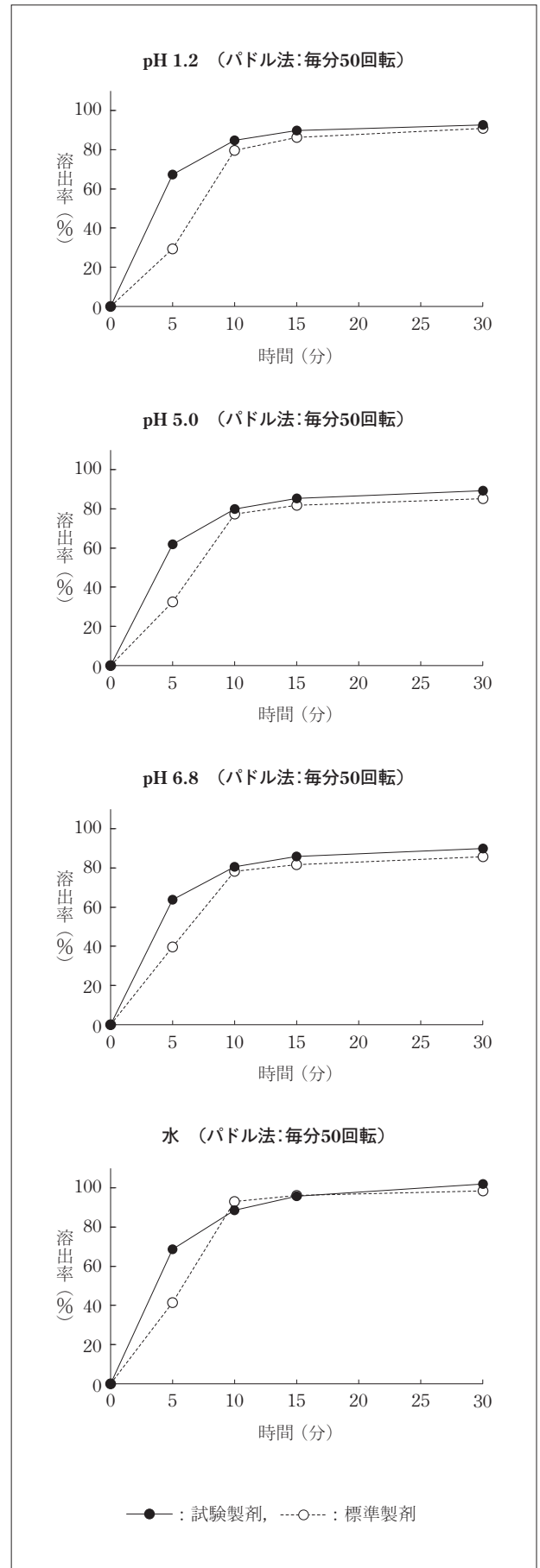


図2 溶出試験結果 <5 mg 製剤>

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
2.5 mg 製剤 5 mg 製剤	N042-C01 ~ N042-C15 N03-A01 ~ N03-A15	試験製剤投与*	5日間以上	標準製剤投与
2.5 mg 製剤 5 mg 製剤	N042-D16 ~ N042-D30 N03-B16 ~ N03-B30	標準製剤投与		試験製剤投与*

*: 2.5 mg 製剤の試験製剤は2錠投与, 5 mg 製剤の試験製剤は1錠投与
(レボセチリジン塩酸塩として5 mg を投与)

略す) と同一有効成分を含有する同一剤形の製剤である。

なお, レボセチリジン塩酸塩錠 2.5 mg 「日医工」は, 小児や腎障害患者への投与の利便性を考慮して開発した先発医薬品にない含量規格の製剤である。

今回, レボセチリジン塩酸塩錠 2.5 mg 「日医工」とザイザル[®]錠 5 mg (以下, 「2.5 mg 製剤」と略す), およびレボセチリジン塩酸塩錠 5 mg 「日医工」とザイザル[®]錠 5 mg (以下, 「5 mg 製剤」と略す) 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を行った。

本治験は, 2.5 mg 製剤および 5 mg 製剤ともに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, 医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニックにて実施した。

I. 試験方法

1. 使用薬剤

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, 2.5 mg 製剤および 5 mg 製剤の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, 全ての試験条件において類似性の判定基準に適合した (図1および図2)。また, 2.5 mg 製剤および 5 mg 製剤の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°C, 相対湿度 75%) における 6 カ月の安定性試験を実施したところ, いずれの試験項目についても, 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。各治験に参加した被験者数は, 2.5 mg 製剤および 5 mg 製剤ともに 30 名であった。また年齢は, それぞれ 20 ~ 39 (平均 ± 標準偏差: 24.7 ± 6.2) 歳および 22 ~ 40 (31.5 ± 6.4) 歳で, 体重は 52.7 ~ 74.4 (62.4 ± 6.5) kg および 51.6 ~ 82.6 (64.3 ± 7.5) 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)。10 時間以上絶食後, 2.5 mg 製剤においては試験製剤 2 錠または標準製剤 1 錠 (レボセチリジン塩酸塩として 5 mg) のいずれかを, 5 mg 製剤においては試験製剤または標準製剤のいずれか 1 錠 (レボセチリジン塩酸塩として 5 mg) を, 水 150 mL とともに単回経口投与した。

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

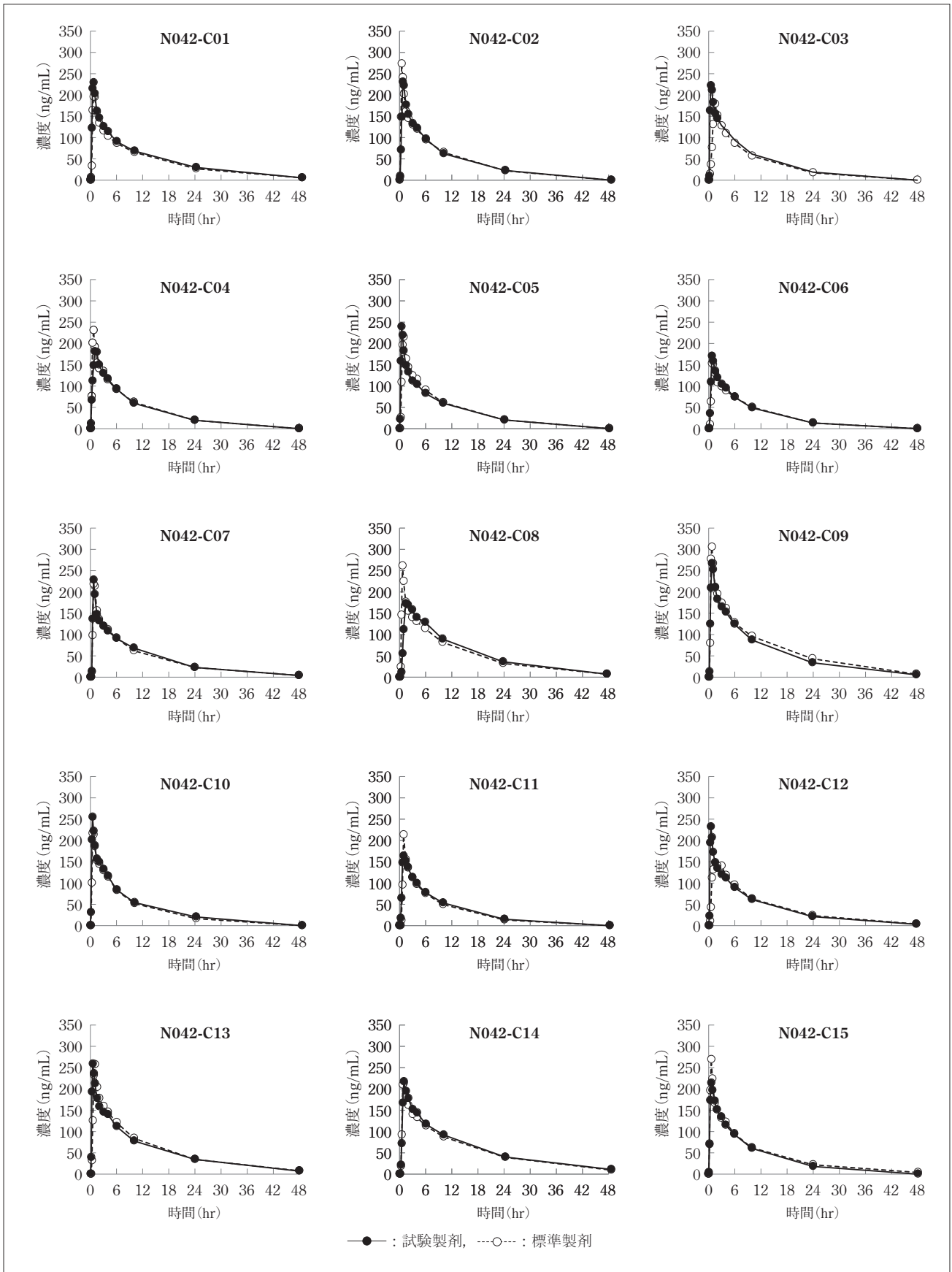


図3 個々の被験者の血漿中レボセチリジン濃度推移 (2.5 mg 製剤)

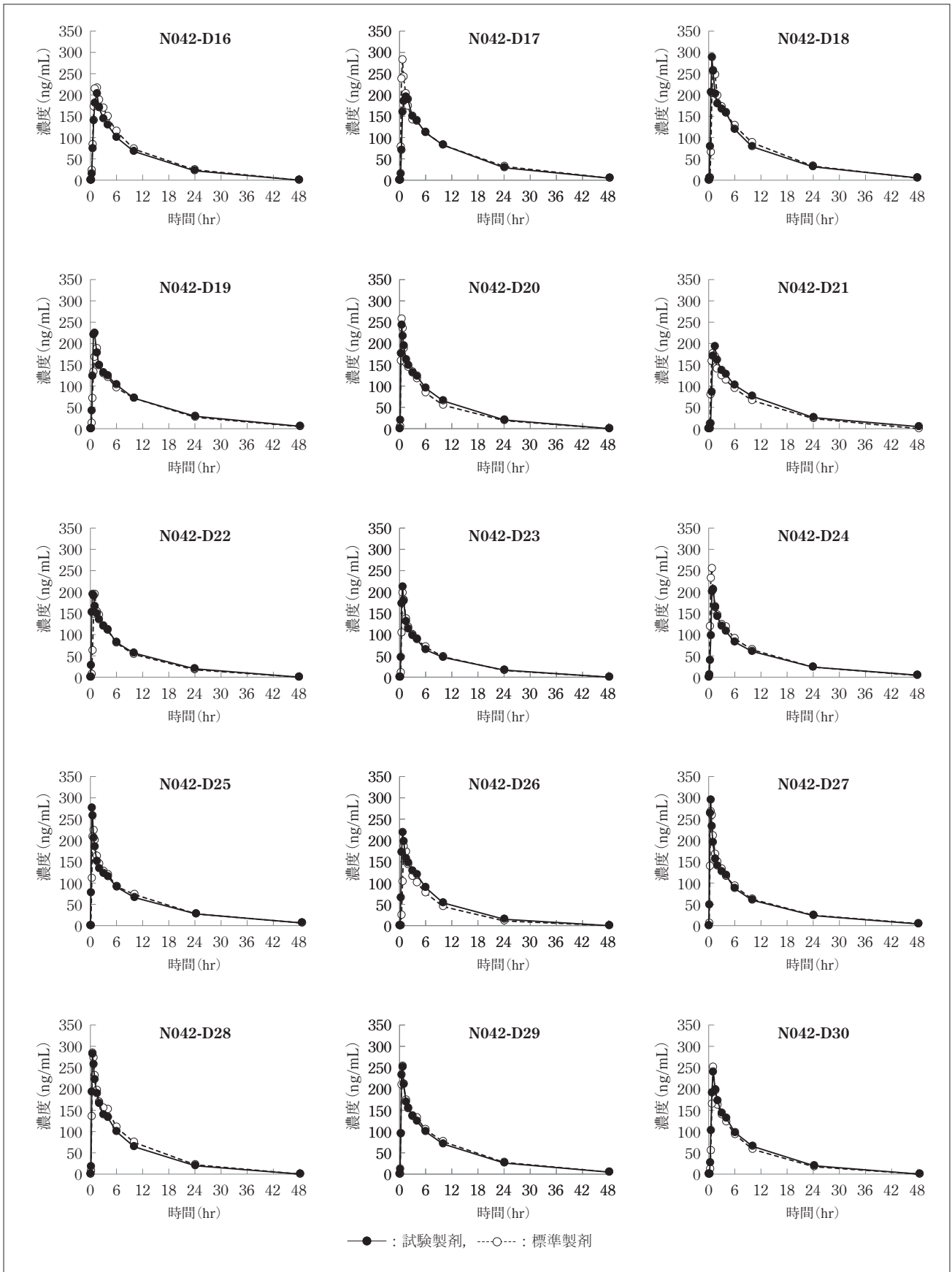


図3 個々の被験者の血漿中レボセチリジン濃度推移 (2.5 mg 製剤) (つづき)

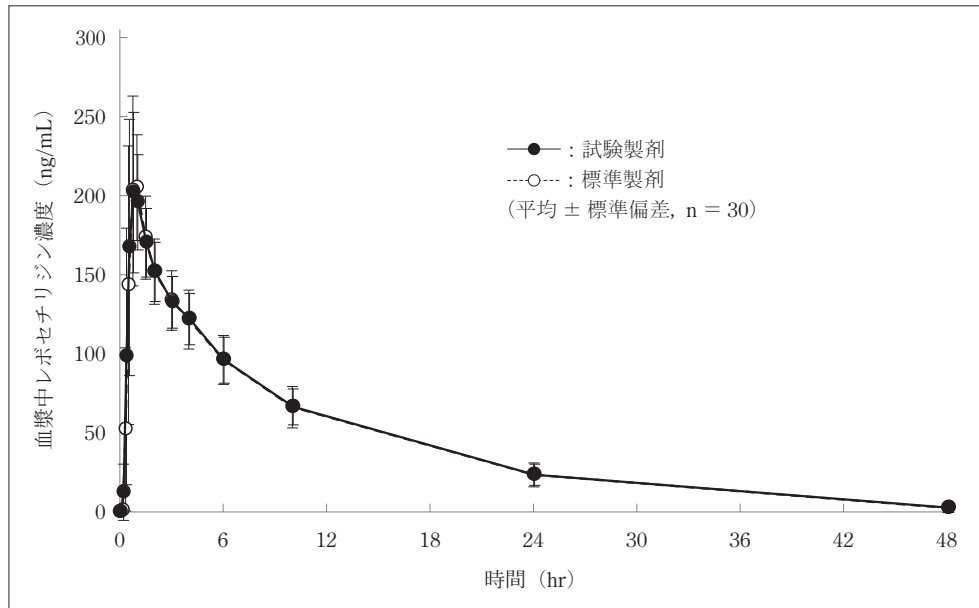


図4 平均血漿中レボセチリジン濃度〈2.5 mg 製剤〉

表5 薬物動態パラメータ〈2.5 mg 製剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	227.3 ± 35.3	228.2 ± 40.8
AUC_t (ng·hr/mL)	2047.8 ± 344.6	2036.3 ± 412.0
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	2081.5 ± 382.9	2067.2 ± 448.3
t_{max} (hr)	0.81 ± 0.33	0.93 ± 0.48
$t_{1/2}$ (hr)	8.89 ± 1.13	8.76 ± 1.14
MRT (hr)	10.32 ± 1.18	10.31 ± 1.17

(平均 ± 標準偏差, n = 30)

3) 生理学的検査

治験薬投与前、投与4時間後および48時間後に、体温、脈拍、血圧の測定、治験薬投与前および治験薬投与48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48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、血漿中レボセチリジン濃度を測定した。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

2.5 mg 製剤および5 mg 製剤ともに、治験薬投与

前、治験薬投与0.167, 0.333, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 10, 24 および48時間後 (計14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。

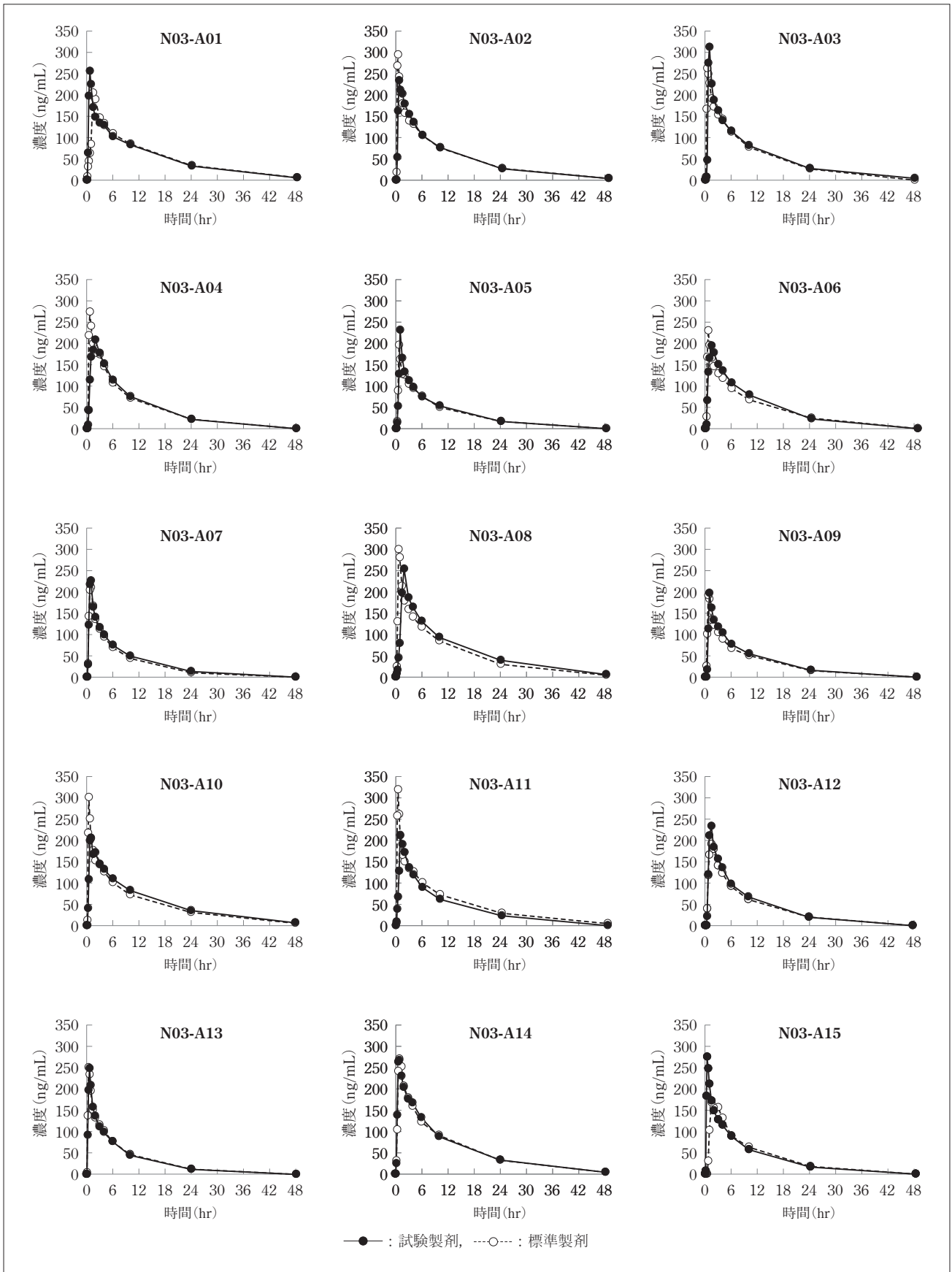


図5 個々の被験者の血漿中レボセチリジン濃度推移 (5 mg 製剤)

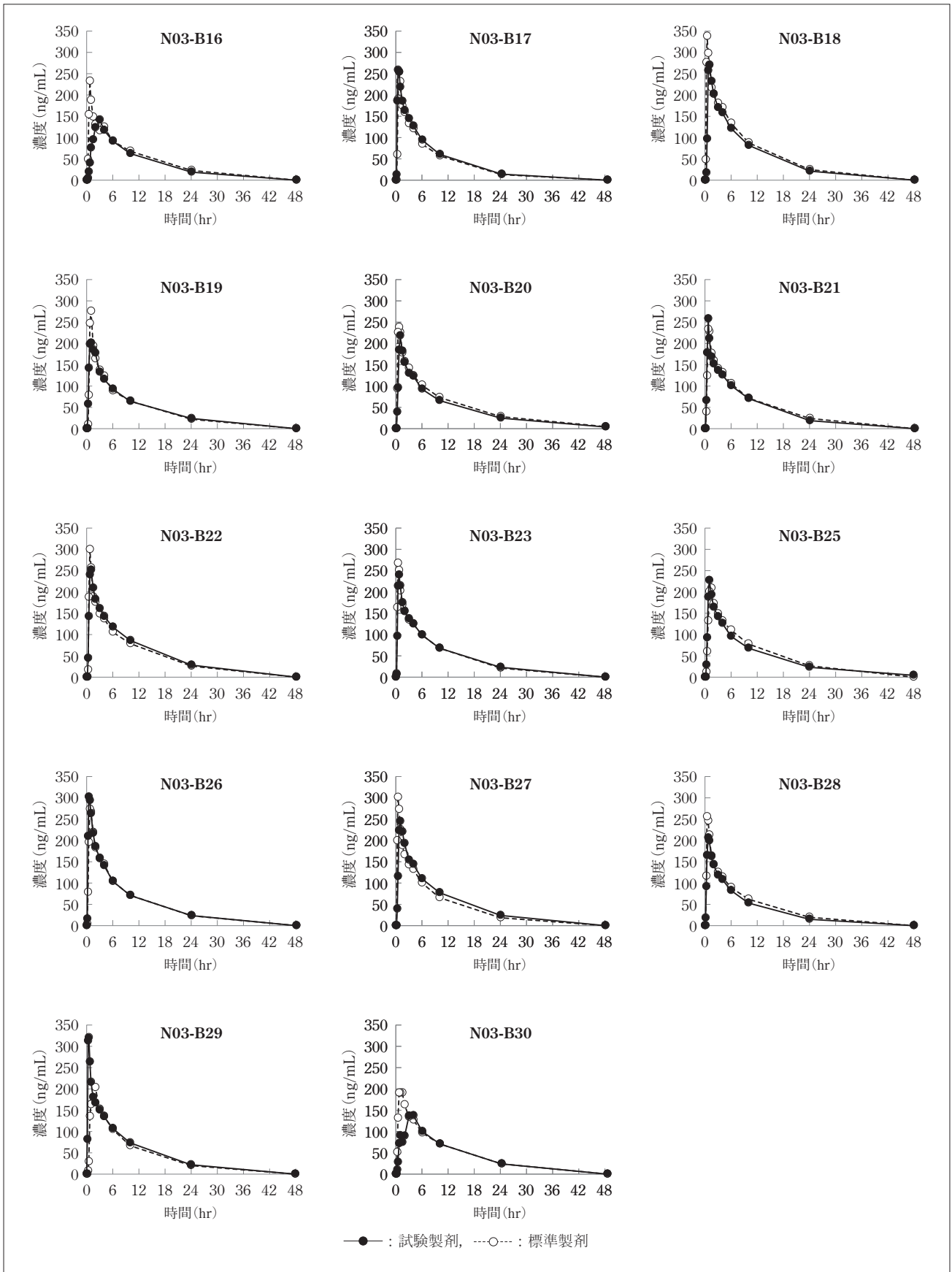


図5 個々の被験者の血漿中レボセチリジン濃度推移 <5 mg 製剤> (つづき)

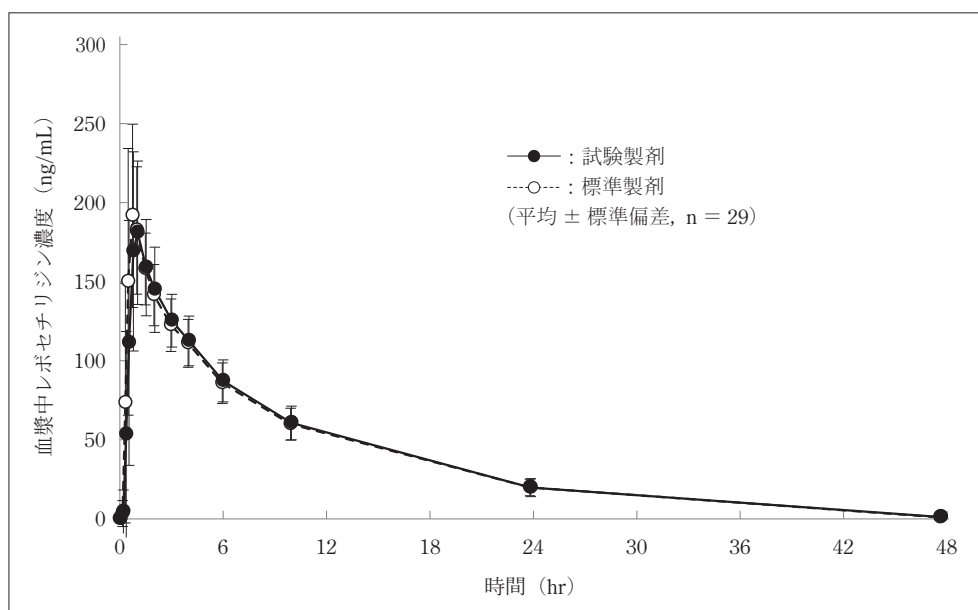


図6 平均血漿中レボセチリジン濃度推移〈5 mg 製剤〉

表6 薬物動態パラメータ〈5 mg 製剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	205.8 ± 36.3	217.9 ± 38.8
AUC_t (ng·hr/mL)	1826.1 ± 305.8	1824.1 ± 297.2
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	1836.4 ± 326.5	1835.7 ± 314.5
t_{max} (hr)	1.16 ± 0.76	0.87 ± 0.41
$t_{1/2}$ (hr)	8.28 ± 0.91	8.37 ± 0.86
MRT (hr)	9.86 ± 1.08	9.80 ± 0.98

(平均 ± 標準偏差, n = 29)

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. 結果および考察

1. 血漿中レボセチリジン濃度推移

1) 2.5 mg 製剤

治験に組み入れた30例全例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中レボセチリジン濃度推移を図3に、平均血漿中レボセチリジン濃度推移を図4に、薬物動態パラメータを表5に示した。

試験製剤の血漿中レボセチリジン濃度は、投与

0.81 ± 0.33 時間後に C_{max} 227.3 ± 35.3 ng/mL に達した。標準製剤においては、投与 0.93 ± 0.48 時間後に C_{max} 228.2 ± 40.8 ng/mL に達した。また、 AUC_t は試験製剤が 2047.8 ± 344.6 ng·hr/mL、標準製剤が 2036.3 ± 412.0 ng·hr/mL となり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ 98.7 ± 1.9% および 98.8 ± 1.9% であった。

2) 5 mg 製剤

治験に組み入れた30例のうち中止した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ボセチリジン濃度推移を図5に、平均血漿中レボセチリジン濃度推移を図6に、薬物動態パラメータを表6に示した。

試験製剤の血漿中レボセチリジン濃度は、投与 1.16 ± 0.76 時間後に C_{max} 205.8 ± 36.3 ng/mL に達した。標準製剤においては、投与 0.87 ± 0.41 時間後に C_{max} 217.9 ± 38.8 ng/mL に達した。また、

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
2.5 mg 製剤	C _{max}	log(1.0005)	log(0.9405) ~ log(1.0643)
	AUC _t	log(1.0115)	log(0.9876) ~ log(1.0360)
5 mg 製剤	C _{max}	log(0.9422)	log(0.8718) ~ log(1.0183)
	AUC _t	log(1.0003)	log(0.9747) ~ log(1.0265)

AUC_tは試験製剤が1826.1 ± 305.8 ng・hr/mL, 標準製剤が1824.1 ± 297.2 ng・hr/mLとなり, AUC_t/AUC_∞はそれぞれ99.6 ± 1.6%および99.5 ± 1.4%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。

2.5 mg 製剤および5 mg 製剤において, 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) ~ 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, 分散分析の結果, いずれ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) 2.5 mg 製剤

治験薬投与された30例のうち, 3例に4件の有害事象が認められた。そのうち, 治験薬との関連が否定できなかった有害事象は, 標準製剤において認められた体位性めまい(1例1件)であった。当該有害事象については, 非重篤で程度が軽度であり, 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) 5 mg 製剤

治験薬投与された30例のうち, 1例に1件の有害事象が認められたが, 治験薬との関連は否定された。当該有害事象については, 非重篤で程度が軽度

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。

結 論

レボセチリジン塩酸塩錠2.5 mg「日医工」とザイザル[®]錠5 mgおよびレボセチリジン塩酸塩錠5 mg「日医工」とザイザル[®]錠5 mgとの生物学的同等性を検証した。その結果, 2.5 mg 製剤および5 mg 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ボセチリジン塩酸塩錠2.5 mg「日医工」2錠およびレボセチリジン塩酸塩錠5 mg「日医工」1錠とグラクソ・スミスクライン株式会社製ザイザル[®]錠5 mg 1錠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。

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(医薬審第0229号第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り扱いについて(薬審第43号平成3年2月15日)