



# レベチラセタム DS50%「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

大國 壽<sup>1)\*</sup> / 東 良柄<sup>2)</sup> / 佐々木啓徳<sup>2)</sup> / 大西明弘<sup>3)\*\*</sup>

## ● 要旨

ジェネリック医薬品のレベチラセタム DS50%「サワイ」と、先発医薬品であるイーケプラ<sup>®</sup>ドライシロップ 50%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。

治験薬投与後36時間までの血漿中レベチラセタム濃度より、両製剤の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>t</sub>) と最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) を算出し、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<sub>t</sub> と C<sub>max</sub> 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  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  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、レベチラセタム DS50%「サワイ」は、イーケプラ<sup>®</sup>ドライシロップ 50%と治療学的に同等であると考えられた。

また、レベチラセタム DS50%「サワイ」について服用感に関する調査を実施したところ、服薬アドヒアランスの観点において問題はないと考えられた。

**キーワード：**レベチラセタム, ドライシロップ, 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

レベチラセタムは、既存の抗てんかん薬とは異なる機序で発作抑制作用を発現することが示されている。レベチラセタムが神経終末のシナプス小胞蛋白2A (SV2A) と結合すること、また、SV2A に対す

る結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、レベチラセタムと SV2A の結合が、発作抑制作用に寄与するものと考えられている。他に N 型 Ca<sup>2+</sup> チャネル阻害、細胞内 Ca<sup>2+</sup> の遊離抑制、GABA およびグリシン作動性電流に対するアロステリック阻

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
レベチラセタム DS50%「サワイ」	沢井製薬株式会社	ドライシロップ剤	1g 中, レベチラセタム 500mg を 含有
イーケプラ <sup>®</sup> ドライシロップ 50%	ユーシービージャパン株式会社		

1) 医療法人社団勲和会 愛和クリニック 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  
\*: 治験責任医師 \*\*: 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 治験デザイン

被験者数	第 I 期	休薬期間	第 II 期
12	イーケブラ®ドライシロップ 50%	7 日間	レベチラセタム DS50% 「サワイ」
12	レベチラセタム DS50% 「サワイ」		イーケブラ®ドライシロップ 50%

害の抑制および神経細胞間の過剰な同期化の抑制が認められ、これらも発作抑制作用に関わっていると考えられる。

わが国では、レベチラセタムを有効成分とする製剤としてイーケブラ®ドライシロップ 50% (ユニービージャパン株式会社) 等が上市されている。

レベチラセタム DS50% 「サワイ」は、先発医薬品であるイーケブラ®ドライシロップ 50% 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で開発された抗てんかん剤である。

今回、レベチラセタム DS50% 「サワイ」とイーケブラ®ドライシロップ 50% 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」<sup>1)</sup> に従って生物学的同等性試験を実施した。また、レベチラセタム DS50% 「サワイ」について服用感に関する調査も行った。

## I. 対象と方法

本治験の実施に際しては「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP) に則り、愛和クリニック 治験審査委員会にて承認を得た治験実施計画書を遵守した。本試験は 2020 年 6 月に、医療法人社団 愛和会 愛和クリニックにて実施した。

### 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、予想される危険性等を十分に説明し、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 24 名を 1 群 12 名の 2 群に無作為に割り付けた。休薬期間は 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 1g を水 100mL に溶解させて投与した。その後、水 50mL で共洗いし服用させた。なお、治験薬投与前 1 時間と投与後 1 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 48 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 0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36 時間 (合計 16 時点) の血漿中レベチラセタム濃度を LC/MS 法で測定した。

## 7. 統計解析

治験薬投与後 36 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-36</sub>) と最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) 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<sub>∞</sub>, MRT, kel, t<sub>max</sub> 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 [株式会社 CAC クロア (現: 株式会社 EP クロア)] を用いた。

表3 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	食事
同 意 取 得												
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	—	入 院										
	19:00	—						○			○	○
投与日 (入院2日目)	6:00	—		○		○		○	○	○		
	9:00	0	○		↑							
	9:10	0.17		○								
	9:20	0.33		○								
	9:30	0.5		○								
	9:45	0.75		○								
	10:00	1		○								
	10:15	1.25		○								
	10:30	1.5		○								
	11:00	2		○								
	12:00	3		○								
	13:00	4		○			○		○	○		○
	15:00	6		○								
	17:00	8		○								
19:00	—										○	
21:00	12		○									
投与1日後 (入院3日目)	9:00	24		○		○		○	○			○
	13:00	—										○
	19:00	—										○
	21:00	36		○								
退院日 (入院4日目)	9:00	48			↓	○		○	○	○	○	
	—	退 院										

入所日から退所日までのスケジュールは、各期共通とした。

### 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」の判定基準(表5)に従い、両製剤のAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>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。また、この範囲外であっても、本治験が被験者数20名(1群10名)以上で実施され、両製剤の溶出挙動が類似の場合には、対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)の範囲内にあるとき、両製

表4 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	赤血球数, 白血球数, 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, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, ALP, LDH, $\gamma$ -GT, CK, 総コレステロール, 中性脂肪, 尿酸, BUN, クレアチニン, Na, K, Cl, 血糖, アミラーゼ
尿 検 査	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 比重, pH, ケトン体, ビリルビン, 潜血
免疫学的検査*	HBs 抗原, 梅毒 TP 抗体, RPR 法, 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, パルビツール酸類, 三環系抗うつ剤

\* : 事前検診で実施した

表5 生物学的同等性の判定基準

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲にあるとき, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。なお, 上記の判定基準に適合しない場合でも, 試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差が  $\log(0.90) \sim \log(1.11)$  であり, 且つ, ガイドラインに定める溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には, 生物学的に同等と判定する。ただし, この規定が適用されるのは, 被験者数20名(1群10名)以上で実施された場合に限られる。

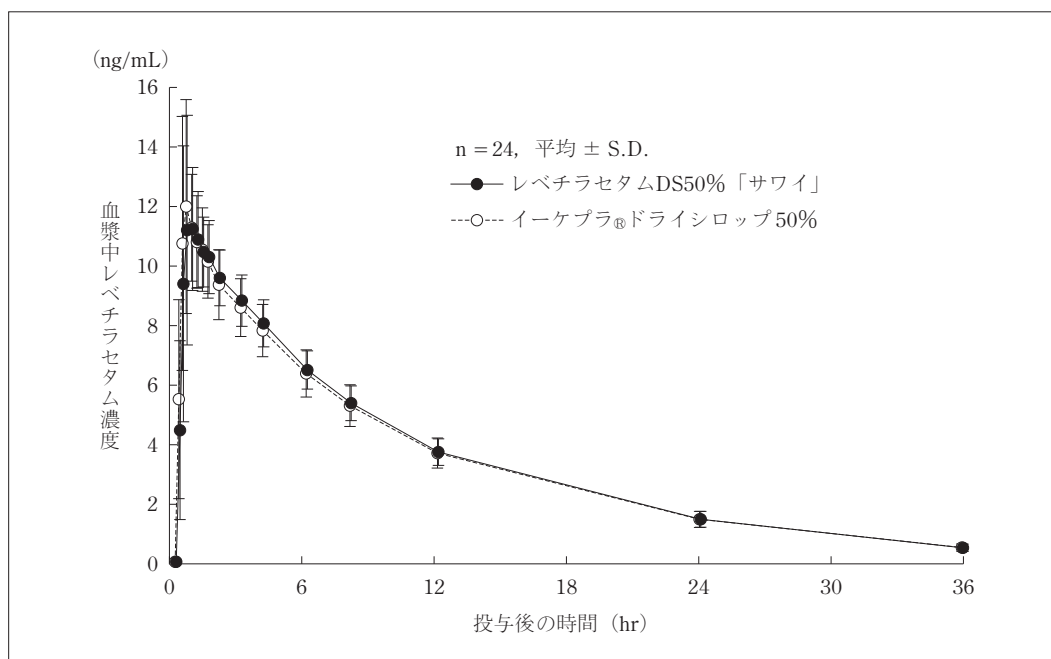


図1 血漿中レベチラセタム濃度

剤は生物学的に同等である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。

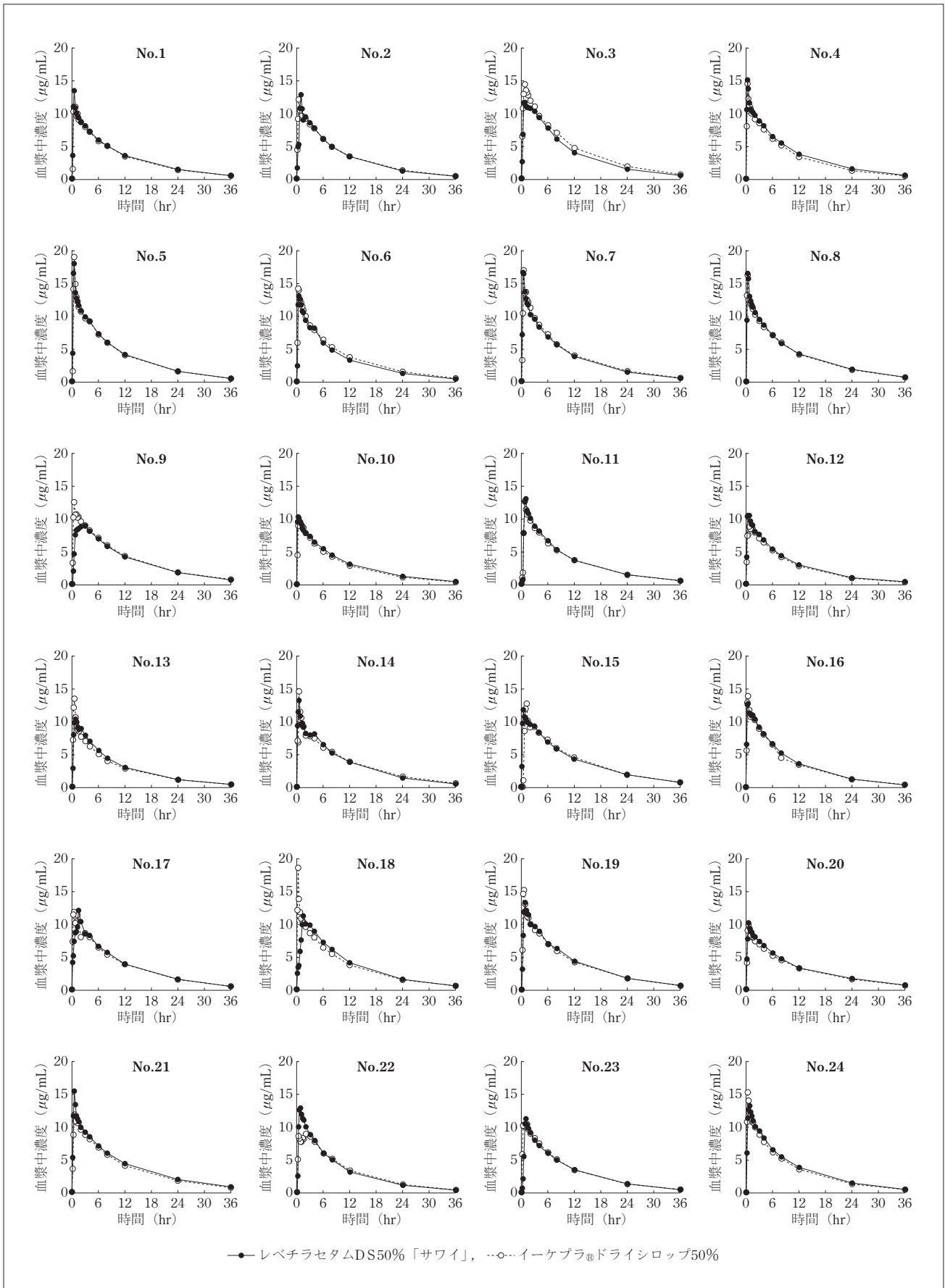


図2 個々の被験者の血漿中レベチラセタム濃度

表6 レベチラセタムの薬物動態パラメータ (n=24, 平均値±S.D.)

	AUC <sub>t</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	AUC <sub>∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	tmax (hr)	kel ( $\text{hr}^{-1}$ )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
レベチラセタム DS 50%「サワイ」	123.209 ±13.025	128.789 ±14.261	12.878 ±2.273	0.77 ±0.58	0.087 ±0.007	8.02 ±0.69	9.56 ±0.57	95.7 ±1.2
イーケプラ <sup>®</sup> ドライ シロップ50%	122.232 ±15.466	127.948 ±16.682	13.346 ±2.818	0.63 ±0.38	0.086 ±0.007	8.13 ±0.67	9.56 ±0.52	95.6 ±1.2
分散分析結果*	—	p=0.4734	—	p=0.3346	p=0.1428	—	p=0.9034	—

\*: p&lt;0.05 で有意差あり

表7 レベチラセタムの生物学的同等性解析結果

	AUC <sub>t</sub>	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.99)~log(1.03)	log(0.91)~log(1.04)
対数値の平均値の差	log(1.01)	log(0.97)

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

表8 有害事象

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
No.2	傾眠	軽度	イーケプラ <sup>®</sup> ドライシロップ50%	回復	おそらく関連あり
No.4	傾眠	軽度	イーケプラ <sup>®</sup> ドライシロップ50%	回復	おそらく関連あり
	傾眠	軽度	レベチラセタム DS50%「サワイ」	回復	おそらく関連あり
No.8	傾眠	軽度	レベチラセタム DS50%「サワイ」	回復	おそらく関連あり
No.9	傾眠	軽度	イーケプラ <sup>®</sup> ドライシロップ50%	回復	おそらく関連あり
No.10	傾眠	軽度	レベチラセタム DS50%「サワイ」	回復	おそらく関連あり
No.13	傾眠	軽度	レベチラセタム DS50%「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	傾眠	軽度	イーケプラ <sup>®</sup> ドライシロップ50%	回復	おそらく関連あり
No.14	傾眠	軽度	レベチラセタム DS50%「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	傾眠	軽度	イーケプラ <sup>®</sup> ドライシロップ50%	回復	おそらく関連あり
No.15	傾眠	軽度	レベチラセタム DS50%「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	傾眠	軽度	イーケプラ <sup>®</sup> ドライシロップ50%	回復	おそらく関連あり
No.16	傾眠	軽度	イーケプラ <sup>®</sup> ドライシロップ50%	回復	おそらく関連あり
No.18	傾眠	軽度	レベチラセタム DS50%「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	傾眠	軽度	イーケプラ <sup>®</sup> ドライシロップ50%	回復	おそらく関連あり

## II. 結 果

### 1. 対象被験者

治験を終了した24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22~44歳(平均35.0歳), 体重は51.3~79.8kg(平均63.8kg), BMIは18.7~24.5(平均21.7)であった。

### 2. 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図1, 各被験者の血漿中レベチラセタム濃度推移を図2, 薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表6に示した。血漿中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。

表9 服用感調査項目

調査項目	VAS (0 ~ 100)
① 飲みやすさ	飲みにくい～飲みやすい
② 薬の苦み	苦い～苦くない
③ 薬の甘味	気になる～気にならない
④ 薬の味	悪い～良い
⑤ 服用時の後味	気になる～気にならない
⑥ 残存感	口の中に残る～残存感はない

表10 服用感調査結果 (VAS, n=24, 平均値±S.D.)

調査項目	レベチラセタム DS50% 「サワイ」
① 飲みやすさ	81.1 ± 17.9
② 薬の苦み	72.1 ± 25.1
③ 薬の甘味	73.0 ± 27.3
④ 薬の味	70.7 ± 24.9
⑤ 服用時の後味	71.3 ± 27.7
⑥ 残存感	73.5 ± 23.2

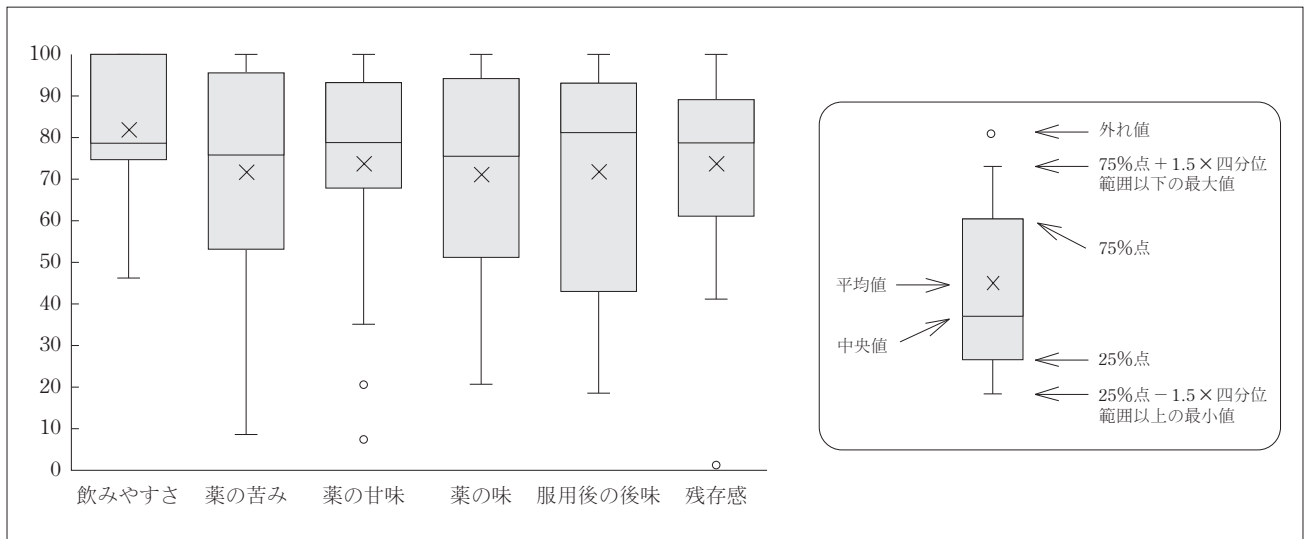


図3 服用感調査結果 (VAS, n = 24, 箱ひげ図)

### 3. 生物学的同等性

血漿中レベチラセタム濃度より求めた  $AUC_t$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.99) \sim \log(1.03)$  および  $\log(0.91) \sim \log(1.04)$  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、レベチラセタム DS50% 「サワイ」とイーケプラ®ドライシロップ 50% は、生物学的に同等であると判定された (表7)。

### 4. 安全性

本治験において、10例に15件の有害事象 (傾眠) が認められたが、いずれも軽度で回復が確認された (表8)。

## Ⅲ. 服用感調査

### 1. 対象および方法

レベチラセタム DS50% 「サワイ」 が投与された被験者を対象として、服用感に関する調査を実施した。

表9に示す調査項目について、Visual Analogue

Scale (VAS) を用いた。長さ 100mm の直線を用い、例えば「飲みやすさ」の場合、線の左端を「飲みにくい (0)」, 右端を「飲みやすい (100)」として、服用時に感じた印象がどのあたりに位置するかを、直線に交差する線として被験者が記入した。この交点と直線の左端との距離を VAS スコアとして測定し、その平均値および標準偏差を求めた。

### 2. 結果

服用感調査の VAS スコアの結果を表10および図3に示した。いずれの調査項目も、スコアの平均値がおおむね 70 以上であった。

## 考 察

今回、ジェネリック医薬品のレベチラセタム DS50% 「サワイ」 について、先発医薬品であるイーケプラ®ドライシロップ 50% 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。

血漿中レベチラセタム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結果、両製剤のAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>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、いずれのパラメータでも製剤間に有意差は認められなかった。したがって、レベチラセタムDS50%「サワイ」とイーケプラ<sup>®</sup>ドライシロップ50%とは、生物学的に同等であると判定された。また、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、レベチラセタムDS50%「サワイ」とイーケプラ<sup>®</sup>ドライシロップ50%は治療学的に同等であることが確認された。

また、レベチラセタムDS50%「サワイ」につい

て服用感に関する調査を実施したところ、服薬アドヒアランスの観点において問題はないと考えられた。

#### 利益相反

レベチラセタムDS50%「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) 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,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)〕