

レバミピド錠100mg「TCK」の生物学的同等性試験

レバミピド錠100mg「TCK」とムコスタ[®]錠100mgの比較

辰巳化学株式会社
第一研究所

要 旨

レバミピド錠100mg「TCK」(試験製剤)とムコスタ[®]錠100mg(標準製剤)の生物学的同等性を検討するため、健康成人男子に2剤2期のクロスオーバー法で経口投与した。血漿中レバミピド濃度から求めたAUC_tと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ところ、試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準範囲内であった。従って、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

緒 言

レバミピド製剤は、大塚製薬(株)で合成・開発された新しい胃炎・胃潰瘍治療剤で、慢性胃潰瘍モデルであるラット酢酸潰瘍をスクリーニング系として用い、その治癒を促進させる薬剤として選択され、1990年12月胃潰瘍治療剤として発売された。

また、レバミピドは胃粘膜の内因性プロスタグランジン(PG)増加作用及び胃粘膜障害の発症因子の1つであるフリーラジカル抑制作用を有することから、胃炎への適用拡大が引き続き検討され、その結果、1994年6月に胃炎の効能・効果が追加された。

また、1998年には、「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なしとの再審査結果が通知された。更に2003年3月にはムコスタ顆粒20%が承認された。

今回、レバミピド錠100mg「TCK」(以下、「試験製剤」と記載)とムコスタ[®]錠100mg(以下、「標準製剤」と記載)の生物学的同等性を検討するため、「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」と記載)に従い、日本人健康成人男子を対象として、絶食時に経口投与し、血漿中のレバミピドの濃度推移から両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。

本試験はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、かつ薬事法第14条第3項および第80条の2、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(厚生省令第28号:平成9年3月27日)および各該省令に関する通知(以下、省令および通知を併せて「GCP省令等」という)に従って実施された。

． 治験薬および治験方法

1． 治験薬

試験製剤は辰巳化学(株)で治験薬GMPに準拠して、

実生産ロットの1/10以上のスケールで製造されたロットを使用した。標準製剤は、市販製剤の3ロットを同等性試験ガイドラインに従って溶出試験を行い、ロット間で溶出性の差がもっとも大きくなる条件において、中間の溶出性を示したロットを使用した。また、同等性試験ガイドラインに従って試験製剤と標準製剤の溶出試験を実施した結果、両製剤の溶出挙動はすべての条件で同等であった。試験に用いた治験薬を表1に示した。

2． 被験者

健康成人男子志願者に対し事前検診を行い、選択・除外基準より参加が適当と判断された20名を被験者とした。被験者の年齢は20~36歳、BMIは18.7~24.8であった。被験者には事前に治験の目的および内容(被験者の制限事項等を含む)について十分な説明を行い、文書による同意を得た。

被験者は、投与前日より宮脇整形外科医院に入院し、投与後1日目に、検査結果の確認後帰宅させた。治験薬投与前日22:30(投与前10時間)から投与後4時間まで絶食とした。投薬2日前から退院までアルコール飲料は禁止した。入院中はカフェイン含有食品およびたばこの摂取を禁止した。ただし、投与後4時間以外、飲水は過度を避け自由とした。

なお、入院期間中下記の観察および検査を行った。

〔観察および検査内容〕

- 1) 自覚症状
- 2) 医師の診察:問診、聴打診
- 3) 生理学的検査:血圧、脈拍数、体温
- 4) 血液生化学的検査:総蛋白、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP、CK(CPK)、クレアチニン、尿素窒素、尿酸、総コレステロール、中性脂肪、Na、K、Cl
- 5) 血液学的検査:白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、

表1 試験薬

	試験製剤	標準製剤
名称	レバミピド錠100mg「TCK」	ムコスタ®錠100mg
製造会社	辰巳化学株式会社	大塚製薬株式会社
ロット番号	TARC	6H94MT2
成分・含量	フィルムコーティング錠・1錠中レバミピド100mg含有	

表2 試験デザイン

群	例数	第 期	休薬期間	第 期
標準製剤先行群	10名	標準製剤	7日間	試験製剤
試験製剤先行群	10名	試験製剤		標準製剤

第 期の投与から第 期の投与までの期間

血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、MCV、MCH、白血球分画、(好酸球、好中球、リンパ球、単球)

6) 尿検査：尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血反応、pH、比重

3. 試験デザイン

被験者20名を無作為に2群に分け、空腹時単回経口投与によるクロスオーバー法で行った。また、休薬期間は7日間とした。試験デザインを表2に示した。

4. 試験薬の投与および採血

試験薬投与前より10時間以上絶食後、被験者の割付に従って試験製剤または標準製剤の1錠(レバミピドとして100mg)を水150mLとともに空腹時単回経口投与した。

血漿中薬物濃度測定用の採血は、投与前、投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8および12時間の計11回行った。採血については、前腕静脈より10mLをヘパリン加真空採血管を用いて採血し、冷却遠心分離により得られた血漿を分取し、測定まで-20℃以下で凍結保存した。

5. 血漿中レバミピド濃度の測定

レバミピドの血漿中濃度はHPLC法により辰巳化学(株)にて測定した。本定量法の分析法バリデーションの結果、特異性、直線性、真度、精度および安定性のいずれの項目においても良好な結果が得られた。なお、定量限界(3.0ng/mL)未満の測定値は「0」として解析した。

6. 薬物動態パラメータの算出

生物学的同等性判定のパラメータとして、最終採血時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_t)および最高血漿中濃度(C_{max})を算出した。参考パラメータとして、最高血漿中濃度到達時間(t_{max})、消失速度定数(ke1)、無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)および平均滞留時間(MRT_t)を算出した。

7. 統計解析

統計解析は、同等性試験ガイドラインおよび文献²⁻⁴⁾の方法に準じて行った。

AUC_t、C_{max}、t_{max}、ke1、AUC およびMRT_tについて対数変換し(ただし、t_{max}は未変換)分散分析を行った。

AUC_tおよびC_{max}の試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間がlog(0.8)~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であると判定した。

結果

1. 薬物濃度および薬物動態

試験製剤と標準製剤投与後の平均血漿中濃度の時間的推移を図1に、各被験者における血漿中濃度推移を図2および図3に、薬物動態パラメータについては表3に示した。

両製剤とも投与後緩やかに血漿中レバミピドが上昇し、試験製剤で2.40±0.80時間、標準製剤で2.08±0.78時間にt_{max}に達した。また、C_{max}は試験製剤で330.6±113.2ng/mL、標準製剤で284.0±99.3ng/mLであった。AUC_tは試験製剤で1285.0±413.1ng·hr/mL、標準製剤で1161.0±389.2ng·hr/mLであり、血漿中レバミピド濃度推移は両製剤ともほぼ同様の推移を示した。

2. バイオアベイラビリティの比較

試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータにおける分散分析を表4~9に示した。また、得られたAUC_tおよびC_{max}について試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間を表10に示した。

試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC_tではlog(1.03)~log(1.20)、C_{max}ではlog(1.07)~log(1.25)であり、いずれも同等性試験ガイドラインで要求されるlog(0.8)~log(1.25)の範囲内であった。

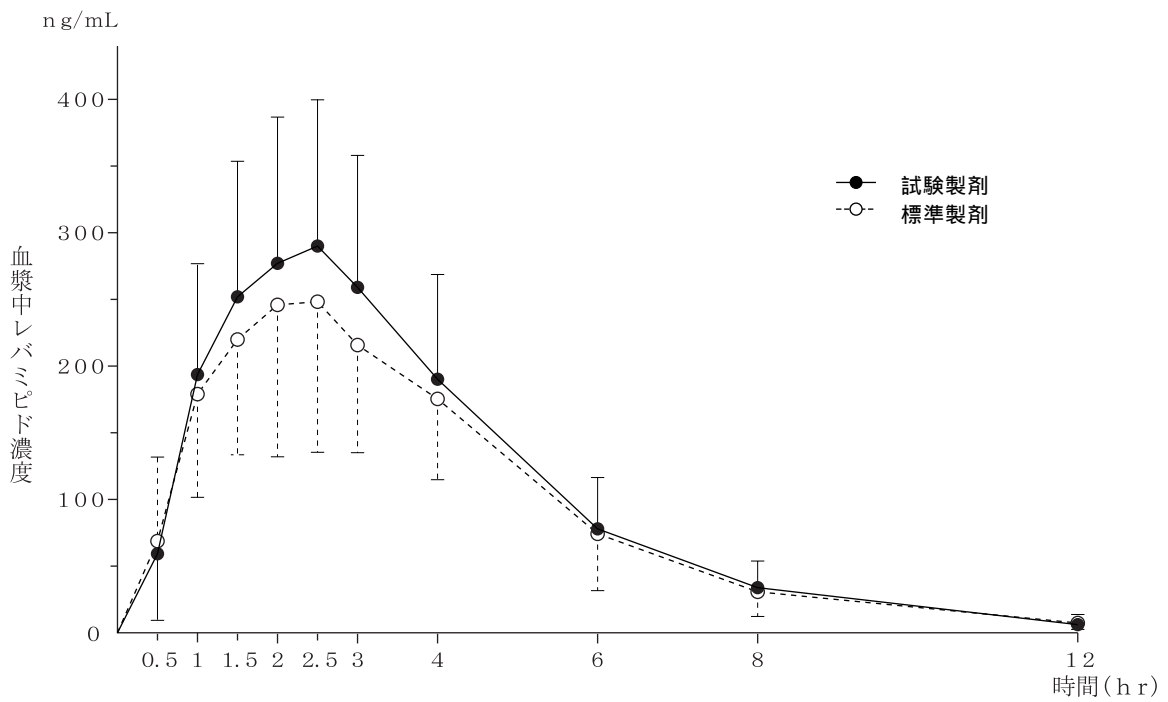


図1 平均血漿中濃度推移 (n = 20, 平均値 ± 標準偏差)

表3 薬物動態パラメータ

	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng·hr/mL)	1285.0 ± 413.1	1161.0 ± 389.2
C _{max} (ng/mL)	330.6 ± 113.2	284.0 ± 99.3
t _{max} (hr)	2.40 ± 0.80	2.08 ± 0.78
kel (hr ⁻¹)	0.4295 ± 0.0962	0.3967 ± 0.0955
AUC (ng·hr/mL)	1300.6 ± 419.4	1182.2 ± 406.6
MRT _t (hr)	3.52 ± 0.41	3.55 ± 0.48

(n = 20, 平均値 ± 標準偏差)

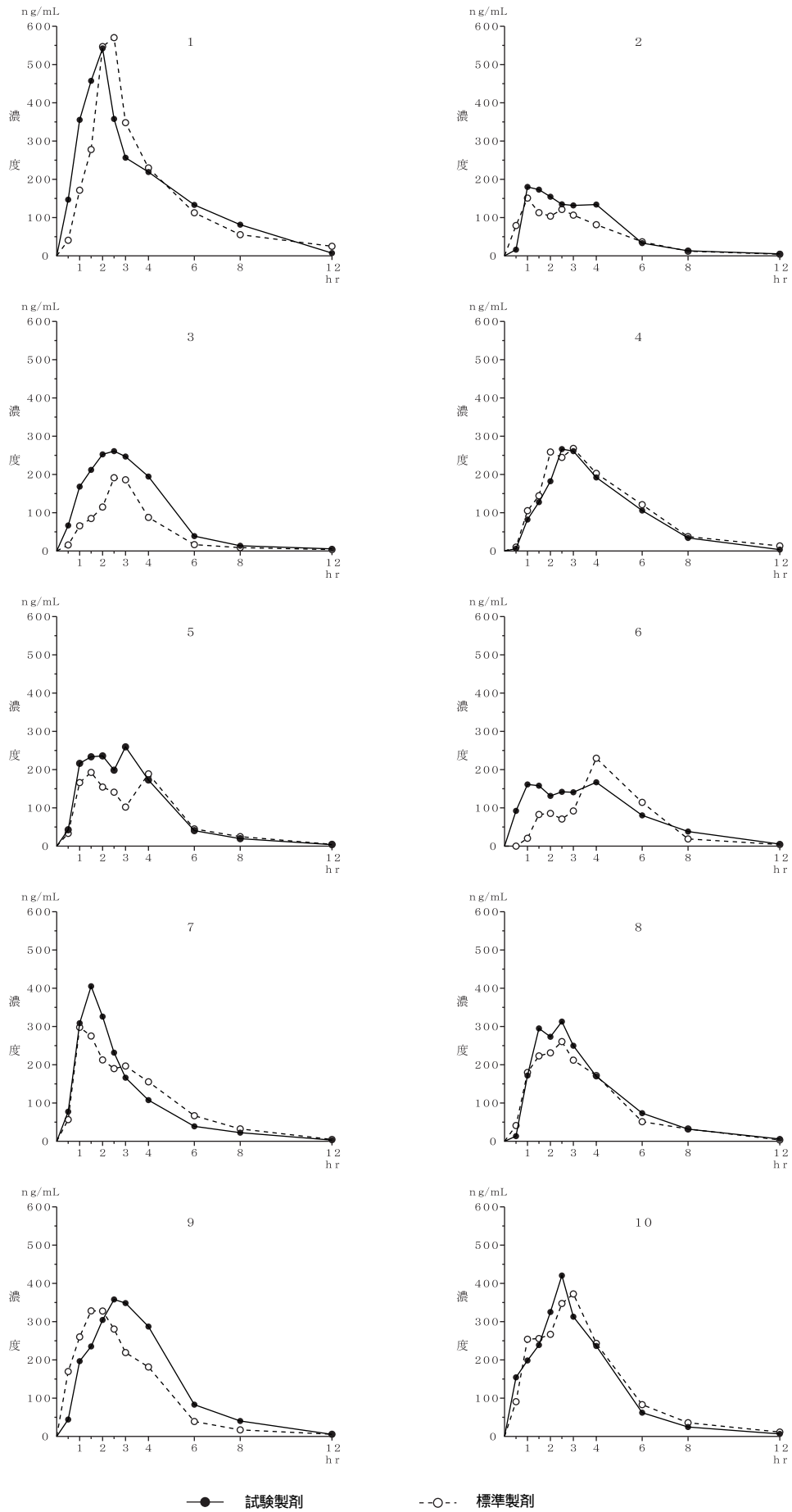
表4 AUC_tについての分散分析表(対数変換)

変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	検定
被験者間変動	19	0.716748	0.037724	10.308	*
群又は持込効果	1	0.012067	0.012067	0.308	
被験者/群	18	0.704682	0.039149	10.697	*
被験者内変動					
時期	1	0.002268	0.002268	0.620	*
薬剤	1	0.022318	0.022318	6.098	
残差	18	0.065875	0.003660		
総変動	39	0.807210			

F_{0.05}(19, 18)=2.203; F_{0.05}(18, 18)=2.217

F_{0.05}(1, 18)=4.414; F_{0.10}(1, 18)=3.007

*:P < 0.05; †:P < 0.10



●— 試験製剤 -○- 標準製剤

図2 各被験者における血漿中濃度推移(標準製剤先行群)

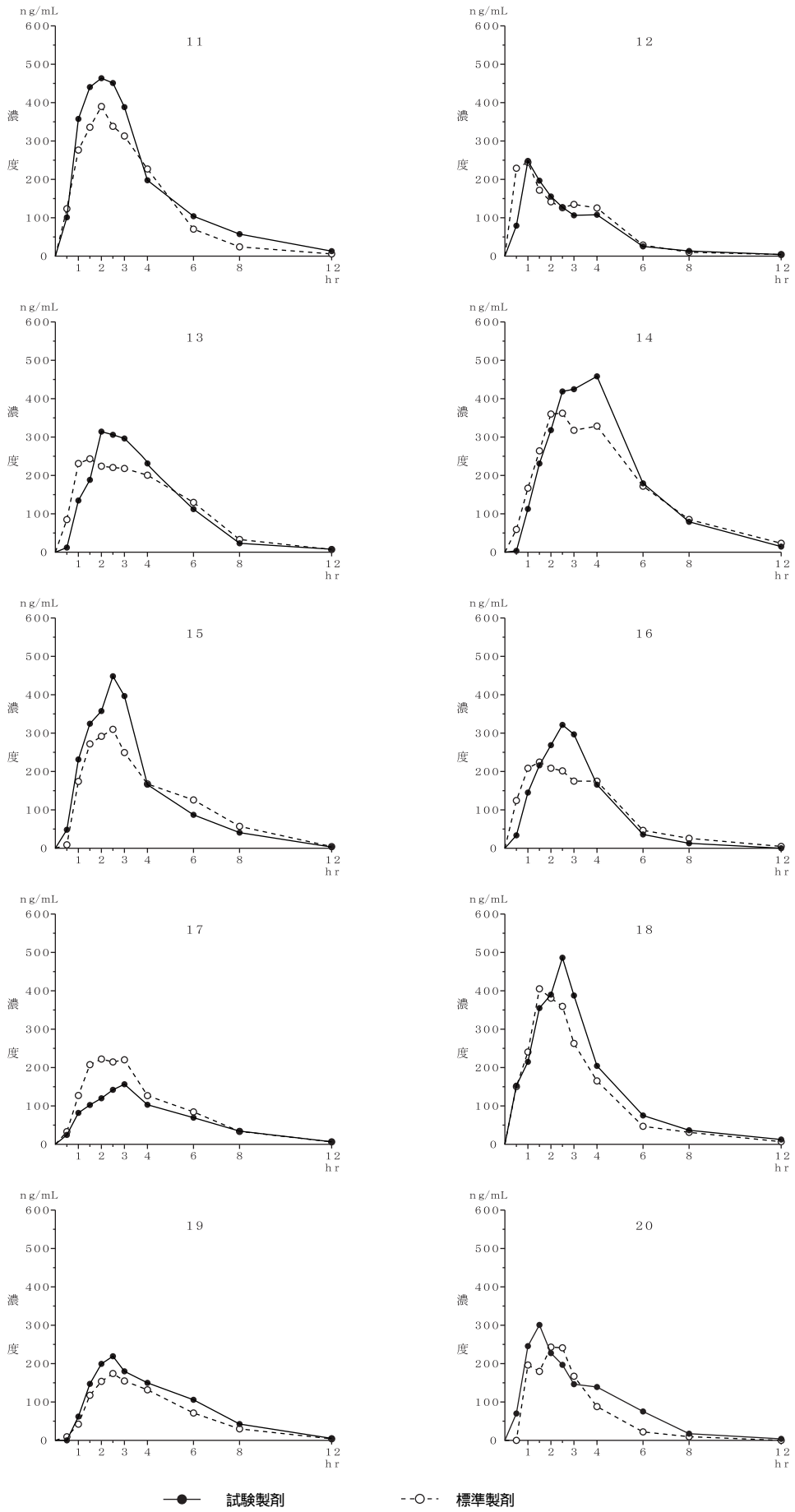


図3 各被験者における血漿中濃度推移(試験製剤先行群)

表5 C_{max}についての分散分析表(対数変換)

変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	検定
被験者間変動	19	0.787847	0.041466	10.939	*
群又は持込効果	1	0.003476	0.003476	0.080	
被験者/群	18	0.784372	0.043576	11.495	*
被験者内変動					
時期	1	0.001153	0.001153	0.304	
薬剤	1	0.038831	0.038831	10.244	*
残差	18	0.068233	0.003791		
総変動	39	0.896064			

F_{0.05}(19, 18)=2.203; F_{0.05}(18, 18)=2.217
 F_{0.05}(1, 18)=4.414; F_{0.10}(1, 18)=3.007
 *:P<0.05; †:P<0.10

表6 t_{max}についての分散分析表(未変換)

変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	検定
被験者間変動	19	20.119	1.059	5.204	*
群又は持込効果	1	0.506	0.506	0.465	
被験者/群	18	19.613	1.090	5.355	*
被験者内変動					
時期	1	0.156	0.156	0.768	
薬剤	1	1.056	1.056	5.191	*
残差	18	3.662	0.203		
総変動	39	24.994			

F_{0.05}(19, 18)=2.203; F_{0.05}(18, 18)=2.217
 F_{0.05}(1, 18)=4.414; F_{0.10}(1, 18)=3.007
 *:P<0.05; †:P<0.10

表7 k_{el}についての分散分析表(対数変換)

変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	検定
被験者間変動	19	0.276926	0.014575	2.395	*
群又は持込効果	1	0.017231	0.017231	1.194	
被験者/群	18	0.259694	0.014427	2.371	*
被験者内変動					
時期	1	0.009180	0.009180	1.509	
薬剤	1	0.013188	0.013188	2.167	
残差	18	0.109528	0.006085		
総変動	39	0.408822			

F_{0.05}(19, 18)=2.203; F_{0.05}(18, 18)=2.217
 F_{0.05}(1, 18)=4.414; F_{0.10}(1, 18)=3.007
 *:P<0.05; †:P<0.10

表8 AUC についての分散分析表(対数変換)

変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	検定
被験者間変動	19	0.725947	0.038208	10.230	*
群又は持込効果	1	0.011427	0.011427	0.288	
被験者/群	18	0.714520	0.039696	10.628	*
被験者内変動					
時期	1	0.001703	0.001703	0.456	
薬剤	1	0.020702	0.020702	5.543	*
残差	18	0.067230	0.003735		
総変動	39	0.815581			

F_{0.05}(19, 18)=2.203; F_{0.05}(18, 18)=2.217
 F_{0.05}(1, 18)=4.414; F_{0.10}(1, 18)=3.007
 *:P<0.05; †:P<0.10

表9 MRT_tについての分散分析表(対数変換)

変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	検定
被験者間変動	19	0.095147	0.005008	5.621	*
群又は持込効果	1	0.000006	0.000006	0.001	
被験者/群	18	0.095141	0.005286	5.933	*
被験者内変動					
時期	1	0.001824	0.001824	2.047	
薬剤	1	0.000064	0.000064	0.072	
残差	18	0.016036	0.000891		
総変動	39	0.113072			

F_{0.05}(19, 18)=2.203; F_{0.05}(18, 18)=2.217
 F_{0.05}(1, 18)=4.414; F_{0.10}(1, 18)=3.007
 *:P<0.05; †:P<0.10

表10 試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

項目	AUC _t	C _{max}
試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(1.03)~log(1.20)	log(1.07)~log(1.25)

3.安全性

本試験において臨床検査値の基準範囲からの逸脱は散見されたが、いずれも被験者固有の変動及び生理的変動と判定され、本試験薬投与に起因すると考えられる臨床問題となる臨床検査値異常は認められなかった。本試験において有害事象が認められなかったことから安全性に問題はないと判断された。

・結論および考察

健康成人男子20名を対象とし、レバミピド錠100mg「TCK」とムコスタ®錠100mgを2剤2期のクロスオーバー法で経口投与し、経時的な血漿中濃度から求めたAUC_tおよびC_{max}について両製剤のバイオアベイラビリティを比較し、生物学的同等性を検証した。

AUC_tおよびC_{max}の試験製剤と標準製剤の平均値の差の90%信頼区間は、同等性試験ガイドラインにて規定されているlog(0.8)~log(1.25)の範囲内であったことより、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

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：別紙1（薬食審査発第1124004号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長）
- 2) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説．医薬品研究 13：1106 - 1119，1982
- 3) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説 統計解析 その2．医薬品研究 13：1267 - 1271，1982
- 4) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説 統計解析 その3．医薬品研究 15：123 - 133，1984