

ロサルヒド配合錠 LD「日医工」の 健康成人における生物学的同等性試験

星 野 真 人¹⁾
中 根 俊 治²⁾
小 川 麻 衣 子²⁾

Bioequivalence study of
LOSARHYDO TABLETS LD「NICHIIKO」
on healthy adults

Masato HOSHINO, et al: *Yokosuka Kyosai Hospital*

はじめに

ロサルヒド配合錠 LD は、ロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジドの配合剤である。本剤の配合成分の一つであるロサルタンカリウムは、経口投与後、その一部が主代謝物であるカルボン酸体に変換される。ロサルタンカリウムおよびカルボン酸体は、いずれもアンジオテンシン II (A-II) 受容体に特異的に結合し、A-II の生理作用を抑制するこ

とにより降圧作用を示す持続性アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下、「ARB」と略す）であり、もう一方の配合成分であるヒドロクロロチアジドは、チアジド系の降圧利尿薬である。本剤はこれらの作用機序が異なる成分を配合した持続性 ARB / 利尿薬配合剤として臨床で用いられている。

日医工(株)が開発したロサルヒド配合錠 LD「日医工」(日本薬局方ロサルタンカリウム 50 mg と日本薬局方ヒドロクロロチアジド 12.5 mg を含有)(以

表 1 治 験 薬

製 剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	ロサルヒド配合錠 LD「日医工」	プレミネント [®] 配合錠
ロット番号	LOS50HYD12.5TC-2	4MN84M
製 造	日医工株式会社	MSD 株式会社
成分・含量	1 錠中日本薬局方ロサルタンカリウム 50 mg と 日本薬局方ヒドロクロロチアジド 12.5 mg を含有	

1) 国家公務員共済組合連合会 横須賀共済病院分院 2) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : ロサルタンカリウム, カルボン酸体, ヒドロクロロチアジド, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

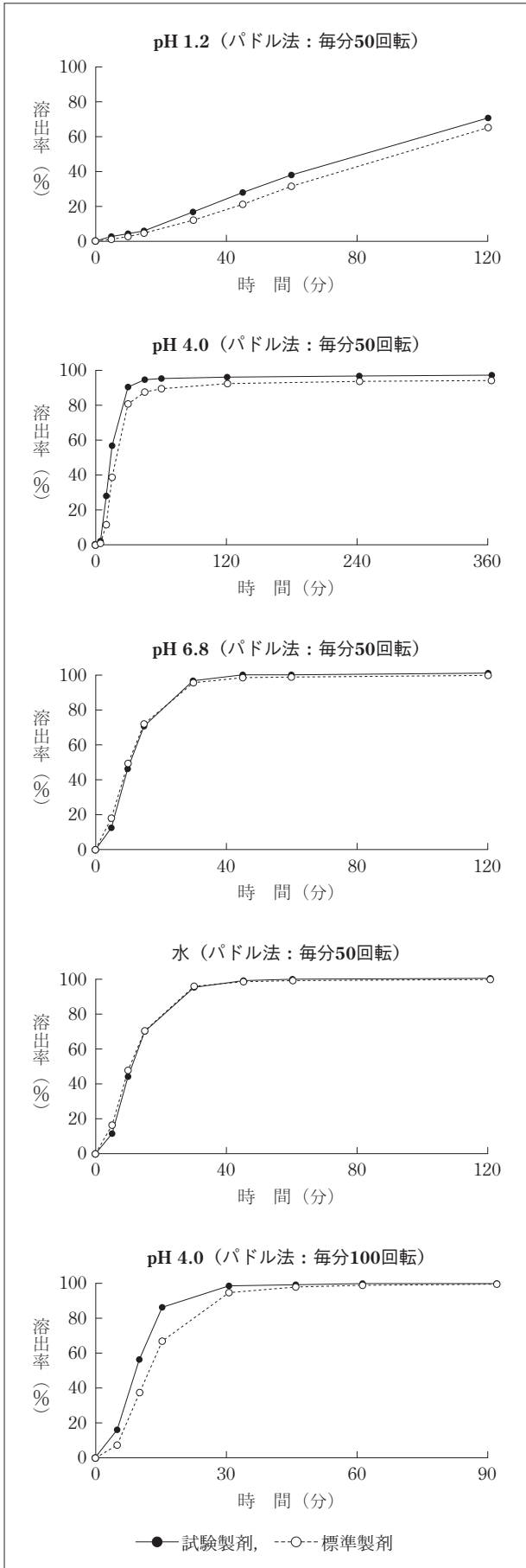


図1 ロサルタンカリウム 溶出試験結果

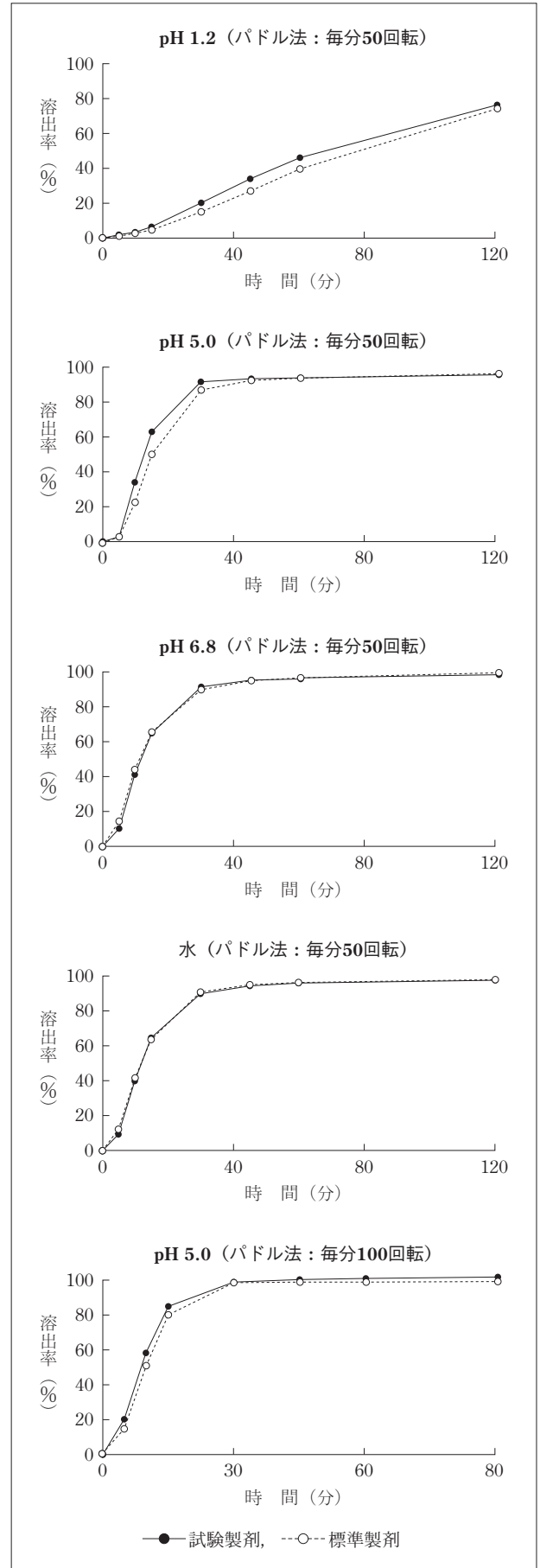


図2 ヒドロクロロチアジド 溶出試験結果

表2 治験デザイン

被験者群	第I期	休薬期間	第II期
A群 (被験者識別コード：SD01～SD12)	試験製剤投与	5日間以上	標準製剤投与
B群 (被験者識別コード：SD13～SD24)	標準製剤投与		試験製剤投与

下、「試験製剤」と略す)は、先発医薬品であるプレミネント[®]配合錠(日本薬局方ロサルタンカリウム50mgと日本薬局方ヒドロクロロチアジド12.5mg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型の製剤である。

今回、ロサルヒド配合錠LD「日医工」とプレミネント[®]配合錠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)~4)}(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。本治験は、福井総合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)を遵守して国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院分院にて実施した。

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、ロサルタンカリウムおよびヒドロクロロチアジドそれぞれについて、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, 2)。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」⁵⁾に従い、加速条件下(40°C, 相対湿度75%)における6ヵ月の安定性試験を実施したところ、品質に変化は認められなかった。

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。

治験に参加した被験者数は24名(うち1名は除外基準に抵触したため中止)であった。また年齢は、20～30(平均±標準偏差:23.4±3.3)歳で、体重は52.6～74.3(61.9±6.0)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、水150mLとともに単回経口投与した。なお、投与後少なくとも4時間は横にならないこととした。

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、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(分担)医師による診察および聴取により確認した。加えて、自覚症状においては、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、治験薬投与後24時間目に体温、脈拍、血圧および心電図検査の測定を実施した。

また、必要に応じて追加検査を実施した。

表3 治験スケジュール

	時刻	経過時間	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 心電図	臨床検査 (採血・採尿)	食事
前日	~18:00	入院							
	19:00								○
1日目	~9:00			○	常 時 観 察	○	○	○	
	9:00	0	○						
	9:20	20 min		○					
	9:40	40 min		○					
	10:00	1 hr		○					
	10:30	1.5 hr		○					
	11:00	2 hr		○					
	11:30	2.5 hr		○					
	12:00	3 hr		○					
	12:30	3.5 hr		○					
	13:00	4 hr		○					○*
	15:00	6 hr		○					
	17:00	8 hr		○					
	19:00	10 hr							
21:00	12 hr			○					
2日目	9:00	24 hr		○		○	○	○	
	11:00	退院							

* : 採血終了後に食事を摂る

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, CRP, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, CK, T-Cho, TG, BUN, UA, Crea, Na, K, Cl, Mg, Ca, Glu
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 (TPLA, RPR), HIV抗原・抗体

* : スクリーニング検査時のみ実施

4) 臨床検査

治験薬投与前, 治験薬投与後24時間目に血液学的検査, 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した。

6. 血漿中濃度の測定

1) 測定対象および測定方法

ロサルタンカリウムの主要活性代謝物であるロサ

ルトンのカルボン酸体 (以下, カルボン酸体と略す) およびヒドロクロロチアジドを測定対象とし, 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, 当該定量法の定量限界はそれぞれ5 ng/mLおよび1 ng/mLであり, 定量限界未満をN.D.とした。

2) 採血時間および採血方法

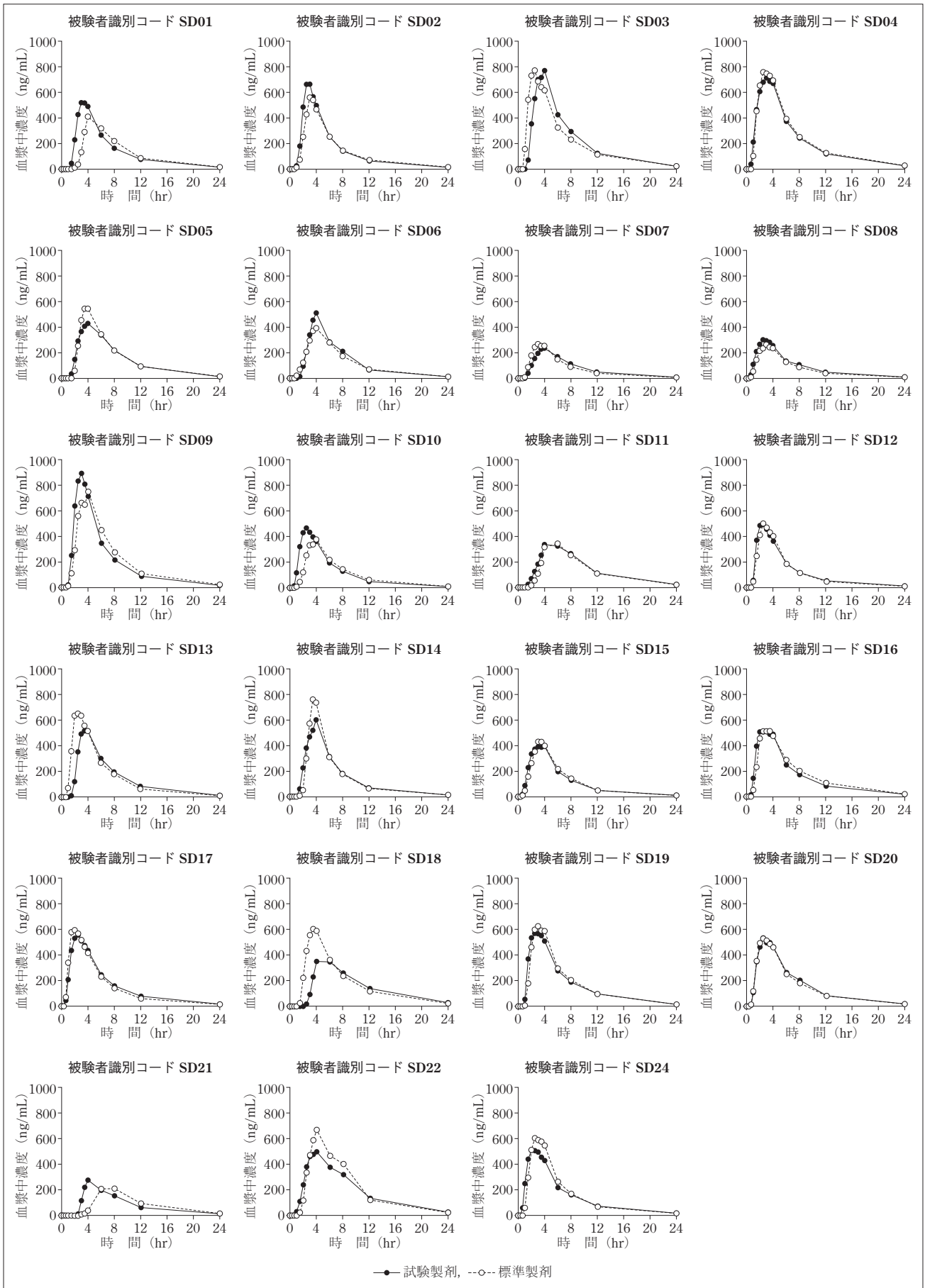


図3 個々の被験者の血漿中カルボン酸体濃度推移

表5 各採血時間における平均血漿中カルボン酸体濃度

採血時間	0	20 min	40 min	1 hr	1.5 hr	2 hr	2.5 hr	3 hr	3.5 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	24 hr
試験製剤 投与群	0	0	10.49 ±17.50	62.40 ±79.38	194.51 ±170.16	323.91 ±204.30	412.42 ±211.12	454.99 ±195.98	463.14 ±155.64	465.56 ±137.93	275.87 ±75.70	190.85 ±59.08	83.10 ±28.18	16.40 ±6.05
標準製剤 投与群	0	0	4.54 ±15.09	49.33 ±77.90	175.19 ±181.41	302.17 ±231.63	403.72 ±222.18	457.66 ±197.88	474.93 ±184.59	478.65 ±172.65	287.69 ±86.63	195.53 ±69.09	82.93 ±27.44	16.20 ±5.62

(ng/mL, 平均±標準偏差, n=23)

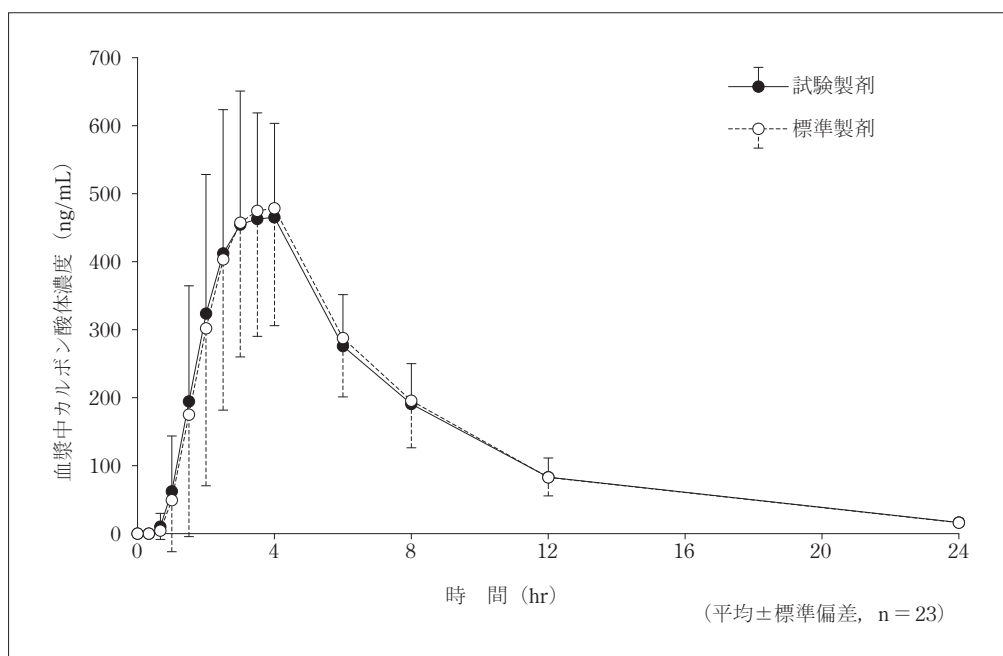


図4 平均血漿中カルボン酸体濃度推移

表6 カルボン酸体の薬物動態パラメータ

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	511.9 ± 158.6	533.1 ± 168.7
AUC_t (ng·hr/mL)	3423.4 ± 882.7	3449.8 ± 1007.8
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	3533.5 ± 911.3	3557.6 ± 1041.3
t_{max} (hr)	3.30 ± 0.72	3.50 ± 1.31
$t_{1/2}$ (hr)	4.58 ± 0.40	4.56 ± 0.39
MRT (hr)	6.76 ± 0.85	6.81 ± 0.94

(平均±標準偏差, n=23)

治験薬投与前, 治験薬投与後 20 分, 40 分, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 12 および 24 時間目 (計 14 時点) とし EDTA・2Na 入り真空採血管を用い, 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し, 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 エクシケア) 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

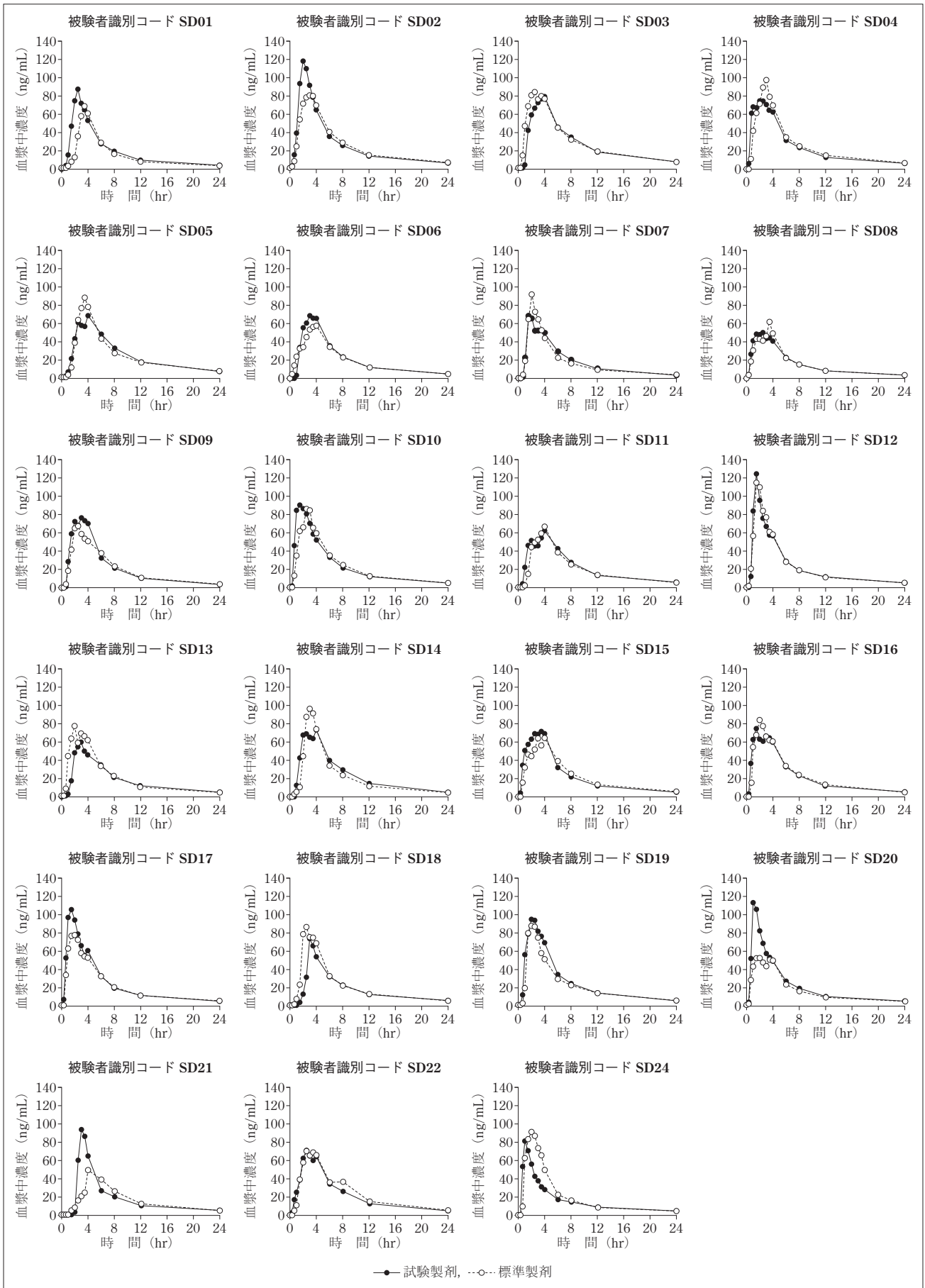


図5 個々の被験者の血漿中ヒドロクロチアジド濃度推移

表7 各採血時間における平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度

採血時間	0	20 min	40 min	1 hr	1.5 hr	2 hr	2.5 hr	3 hr	3.5 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	24 hr
試験製剤 投与群	0	1.45 ±2.11	18.71 ±21.66	40.07 ±35.02	58.25 ±32.91	65.00 ±25.88	66.77 ±17.37	66.39 ±13.63	62.11 ±12.34	59.28 ±11.76	32.76 ±6.84	22.62 ±4.88	11.92 ±2.32	4.94 ±0.96
標準製剤 投与群	0	0.55 ±1.26	9.93 ±9.16	28.05 ±20.62	48.95 ±28.52	62.41 ±25.90	67.08 ±20.52	66.80 ±17.40	64.43 ±14.30	60.49 ±9.74	33.19 ±6.58	22.92 ±5.34	12.04 ±2.78	4.92 ±1.00

(ng/mL, 平均±標準偏差, n=23)

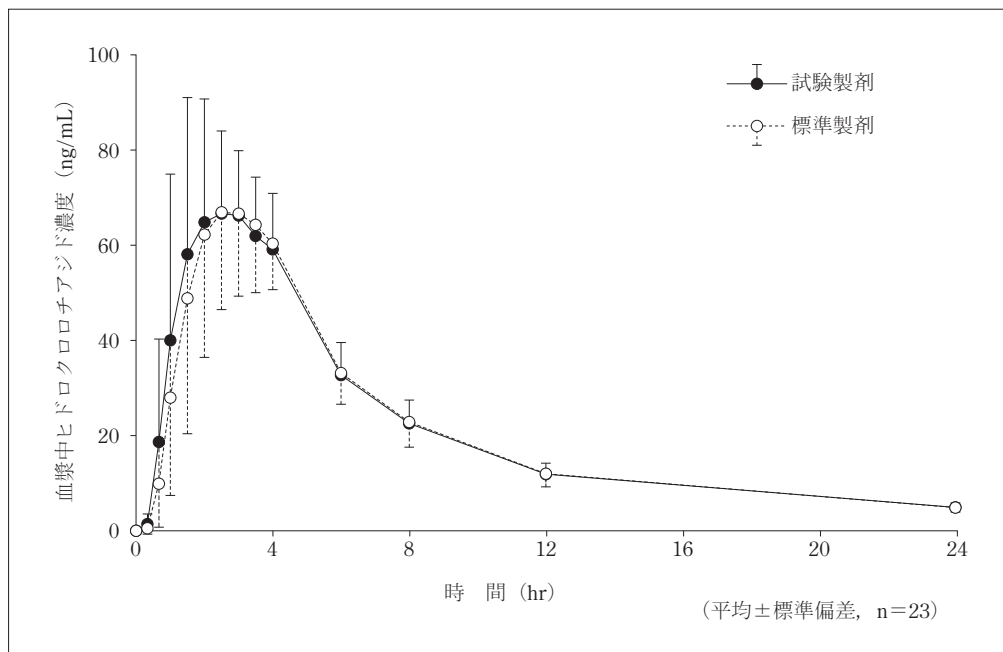


図6 平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度推移

表8 ヒドロクロロチアジドの薬物動態パラメータ

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	82.07 ± 19.13	78.62 ± 16.08
AUC_t (ng·hr/mL)	515.15 ± 77.12	506.55 ± 83.16
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	569.70 ± 83.94	560.88 ± 93.71
t_{max} (hr)	2.50 ± 0.99	2.76 ± 0.80
$t_{1/2}$ (hr)	7.62 ± 1.01	7.62 ± 0.85
MRT (hr)	6.83 ± 0.63	6.96 ± 0.58

(平均±標準偏差, n=23)

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) カルボン酸体

治験に組み入れた24例のうち、中止した1例を除く23例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中カルボン酸体濃度推移を図3に、各採血時間における平均血漿中カルボン酸体濃度を表5に、平均血漿中カルボン酸体濃度推移を図4に、薬物動態パラメータを表6に示した。

試験製剤の血漿中カルボン酸体濃度は、投与3.30 ± 0.72時間後に C_{max} 511.9 ± 158.6 ng/mL に達した。標準製剤においては、投与3.50 ± 1.31時間後に C_{max} 533.1 ± 168.7 ng/mL に達した。また、 AUC_t は試験製剤が 3423.4 ± 882.7 ng·hr/mL、標準製剤が 3449.8 ± 1007.8 ng·hr/mL となり、 AUC_t/AUC_{∞}

表9 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
カルボン酸体	C _{max}	log(0.965)	log(0.904)～log(1.031)
	AUC _t	log(1.001)	log(0.976)～log(1.026)
ヒドロクロロチアジド	C _{max}	log(1.042)	log(0.938)～log(1.157)
	AUC _t	log(1.019)	log(0.972)～log(1.067)

はそれぞれ $96.9 \pm 1.0\%$ および $97.0 \pm 0.8\%$ を示した。

2) ヒドロクロロチアジド

治験に組み入れた24例のうち、中止した1例を除く23例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中ヒドロクロロチアジド濃度推移を図5に、各採血時間における平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を表7に、平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度推移を図6に、薬物動態パラメータを表8に示した。

試験製剤の血漿中ヒドロクロロチアジド濃度は、投与2.50±0.99時間後にC_{max}82.07±19.13 ng/mLに達した。標準製剤においては、投与2.76±0.80時間後にC_{max}78.62±16.08 ng/mLに達した。また、AUC_tは試験製剤が515.15±77.12 ng・hr/mL、標準製剤が506.55±83.16 ng・hr/mLとなり、AUC_t/AUC_∞はそれぞれ90.4±2.0%および90.4±1.5%を示した。

2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表9に示した。

カルボン酸体およびヒドロクロロチアジドの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)～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

治験薬投与された24例中5例に7件の有害事象が認められ、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件であった。その内訳

は、試験製剤において、無力症1例(1件)、体位性めまい1例(1件)、頭痛1例(1件)、標準製剤において、頭痛2例(2件)、頻尿1例(1件)であった。

いずれの事象も軽度で、消失・回復を確認しており、安全性には特に問題は認められなかった。

結 論

ロサルヒド配合錠LD「日医工」とプレミネント®配合錠との生物学的同等性を検証した。その結果、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)製ロサルヒド配合錠LD「日医工」とMSD(株)製プレミネント®配合錠は生物学的に同等であると判断された。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について(医薬審第487号平成9年12月22日)
- 2) 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786号平成13年5月31日)
- 3) 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(薬食審査発第1124004号平成18年11月24日)
- 4) 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)
- 5) 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)