

# ロサルヒド配合錠LD「タカタ」の 生物学的同等性試験

生 島 一 平<sup>1)</sup> 山 内 将 雄<sup>2)</sup> 菊 池 五 美<sup>2)</sup>  
古 谷 智 大<sup>2)</sup> 尾 崎 明 芳<sup>2)</sup> 吉 田 寿 一<sup>2)</sup>  
吉 田 久 男<sup>2)</sup>

Bioequivalence study of  
LOSARHYD Combination Tablets LD 「TAKATA」

Ippei IKUSHIMA<sup>1)</sup>, Masao YAMAUCHI<sup>2)</sup>, Itsumi KIKUCHI<sup>2)</sup>, Tomohiro FURUYA<sup>2)</sup>,  
Akiyoshi OZAKI<sup>2)</sup>, Juichi YOSHIDA<sup>2)</sup>, and Hisao YOSHIDA<sup>2)</sup>

1) Medical Co. LTA Sumida Hospital

2) Department of Research and Development, TAKATA SEIYAKU Co., Ltd.

## 要 旨

高田製薬(株)は、プレミネント®配合錠LD (MSD (株)製) のジェネリック医薬品として、ロサルヒド配合錠LD「タカタ」を開発した。

ロサルヒド配合錠LD「タカタ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、先発医薬品であるプレミネント®配合錠LDを標準製剤として、溶出挙動の類似性を評価した後、健康成人男子志願者を被験者とした2剤2期のクロスオーバー法により両製剤を絶食下单回経口投与し、ロサルタンについては投与後12時間まで、ヒドロクロロチアジドについては投与後24時間までの血漿中濃度を測定し、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した。なお、参考としてロサルタンの活性代謝物であるカルボン酸体の血漿中濃度も測定した。

試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ (平均値 ± SD) を比較すると、ロサルタンの  $AUC_t$  は  $424.73 \pm 150.47$  および  $422.61 \pm 171.00$  ng·hr/mL,  $C_{max}$  は  $267.29 \pm 135.13$  および  $233.47 \pm 105.60$  ng/mL, ヒドロクロロチアジドの  $AUC_t$  は  $512.98 \pm 94.60$  および  $530.08 \pm 93.57$  ng·hr/mL,  $C_{max}$  は  $93.54 \pm 21.85$  および  $101.14 \pm 28.67$  ng/mL, カルボン酸体の  $AUC_t$  は  $3315.97 \pm 777.31$  および  $3376.83 \pm 803.37$  ng·hr/mL,  $C_{max}$  は  $503.74 \pm 155.72$  および  $502.29 \pm 135.31$  ng/mL であり、いずれもほぼ同様の値を示した。

判定パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果、ロサルタンの  $AUC_t$  は  $\log 0.9808 \sim \log 1.0555$ ,  $C_{max}$  は  $\log 0.9246 \sim \log 1.3221$ , ヒドロクロロチアジドの  $AUC_t$  は  $\log 0.9292 \sim \log 1.0032$ ,  $C_{max}$  は  $\log 0.8396 \sim \log 1.0202$  であった。ロサルタンについては、 $AUC_t$  が生物学的同等の許容域である  $\log 0.80 \sim \log 1.25$  の範囲にあったものの、 $C_{max}$  は生物学的同等の許容域から外れていた。しかし、 $C_{max}$  の対数値の平均値の差は  $\log 1.1056$  と  $\log 0.90 \sim \log 1.11$  の範囲にあり、溶出挙動の類似性および生物学的同等性試験の被験者数がガイドラインの基準を満足していた。ヒドロクロロチアジドについては、 $AUC_t$  および  $C_{max}$  のいずれも、生物学的同等の許容域である  $\log 0.80 \sim \log 1.25$  の範囲にあった。よって、両製剤は生物学的に同等と判断された。なお、カルボン酸体の  $AUC_t$  および  $C_{max}$

の対数値の平均値の差の90%信頼区間も、生物学的同等の許容域である  $\log 0.80 \sim \log 1.25$  の範囲にあった。

以上より、ロサルヒド配合錠LD「タカタ」は先発医薬品であるプレミネント®配合錠LDと、臨床上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

**Key words** : Losartan potassium, Hydrochlorothiazide, bioequivalence, plasma concentration

## はじめに

高血圧症の治療において、作用機序の異なる薬剤の併用により単剤でみられる副作用を相殺または軽減する効果や併用による降圧作用の相乗効果が期待されることから、現在の医療現場では血圧を適切にコントロールするため併用療法が広く行われている。プレミネント®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り、強力な降圧効果を発揮し、本邦においては2006年10月20日に製造承認された<sup>1)</sup>。

高田製薬㈱は、プレミネント®配合錠LDのジェネリック医薬品としてロサルヒド配合錠LD「タカタ」を開発した。

ロサルヒド配合錠LD「タカタ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>2)~5)</sup> (以下、ガイドラインという) に従い、プレミネント®配合錠LDを標準製剤として、溶出挙動の類似性を評価した後、健康成人男子志願者を被験者とした2剤2期のクロスオーバー法により両製剤を絶食下单回経口投与し、ロサルタンについては投与後12時間まで、ヒドロクロロチアジドについては投与後24時間までの血漿中濃度を測定し、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した。なお、ロサルタンの活性代謝物であるカルボン酸体は、ロサルタンより10~40倍高い薬理活性を示す<sup>1)</sup>ことから、カルボン酸体の血漿中濃度についても確認した。

## I. 試験方法

### 1. 製 剤

治験薬は表1のものを用いた。試験製剤は実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造された。なお、標準製剤は、ガイドラインに従い選択したpH 4.0 (pH 4.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液)の溶出試験液で、プレミネント®配合錠LDの3ロットについて溶出試験 (パドル法, 50 rpm, 各ロット  $n = 6$ ) を行い、中間の溶出性を示したロットとした。

試験製剤および標準製剤について、pH 1.2 (溶出試験第1液)、pH 4.0 (pH 4.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液)、pH 6.8 (溶出試験第2液) および水を試験液とした溶出試験 (パドル法, 50 rpm または 100 rpm, 各条件  $n = 12$ ) を実施した。この結果は図1および図2に示すとおりであり、ロサルタンおよびヒドロクロロチアジドの両化合物において、いずれの試験条件においても両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。

### 2. 治験計画

本治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」、当該省令の一部を改正する省令および関連通知 (GCP 省令) を遵守し、九州臨床薬理クリニックの臨床試験審査委員会の承認を得た治験実施計画書に従って実施した。

### 3. 被 験 者

投与前4週間以内にスクリーニング検査を実施

表1 治験薬

項 目	試験製剤	標準製剤
製 剤 名	ロサルヒド配合錠LD「タカタ」	プレミネント®配合錠*
製 造 会 社	高田製薬㈱	MSD ㈱
表 示 量	1錠中ロサルタンカリウム 50 mg および ヒドロクロロチアジド 12.5 mg を含有する。	
ロット番号	LH1T03	4MM97M

\*現在は「プレミネント®配合錠LD」に名称変更

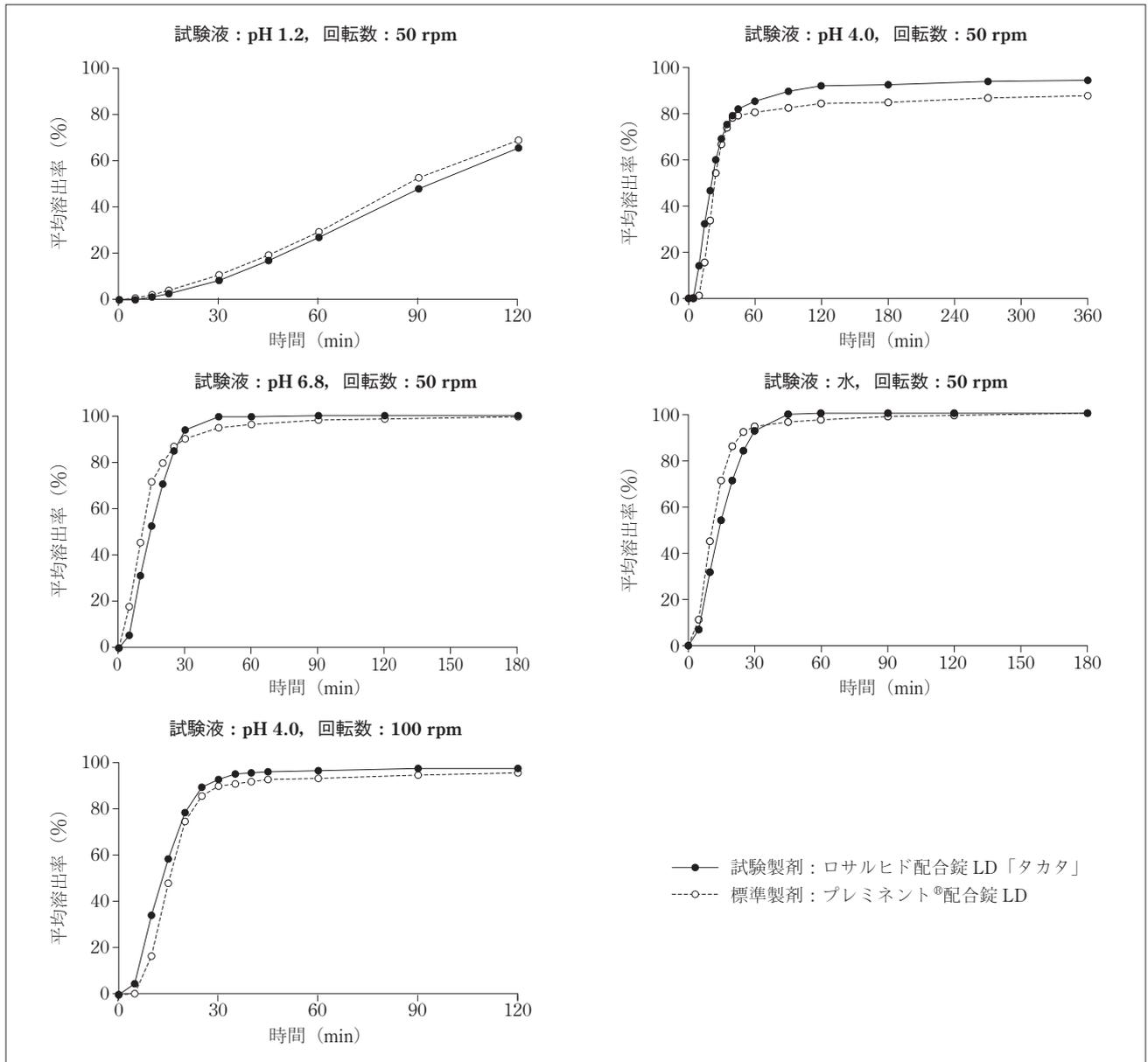


図1 溶出試験における平均溶出曲線〈ロサルタン〉(パドル法, 各条件 n = 12)

し、治験責任医師または治験分担医師が適当と判断した健康成人男子志願者を被験者とした。なお、被験者には事前に治験の目的、方法、予測される不利益、その他治験に必要な事項について説明文書に基づき十分な説明を行い、全員から本人の自由意思に基づき、文書による治験参加の同意を得た。

#### 4. 投与方法および投与量

被験者24名を1群12名の2群に無作為に分け、各々試験製剤と標準製剤をラテン方格に割り付けた。なお、休薬期間は初回投与後7日間とした(表2)。

製剤の投与は2剤2期のクロスオーバー法によ

る絶食下单回経口投与とし、投与前日の夕食後から10時間以上絶食させた翌朝の空腹時、試験製剤または標準製剤1錠(ロサルタンカリウムとして50mgおよびヒドロクロロチアジドとして12.5mg:先発医薬品の1投与単位)を水200mLとともに経口投与した。なお、投与後4時間までは絶食とした。

#### 5. 被験者の管理

被験者は投与日の前日(入院日)の18時から投与後24時間の検査終了時まで入院とし、治験責任医師または治験分担医師の管理下においた。入院期間中は、指定されたもの以外の飲食物の摂取を禁止し、第I期、第II期は同一献立とした。治験の実施

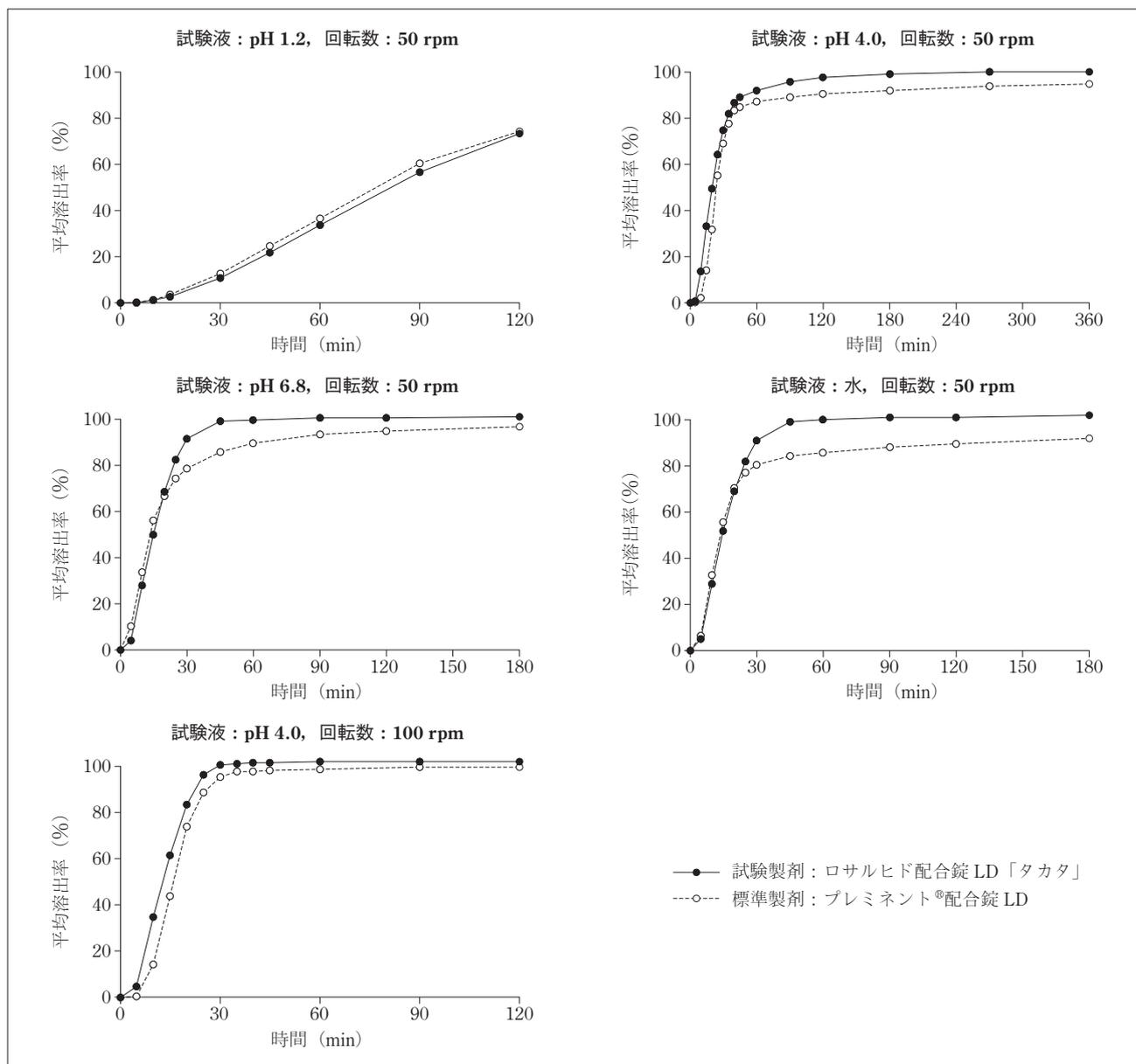


図2 溶出試験における平均溶出曲線〈ヒドロクロロチアジド〉(パドル法, 各条件 n = 12)

表2 割り付け

群	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
1	12名	標準製剤	7日間	試験製剤
2	12名	試験製剤		標準製剤

中, 治験責任医師は被験者の安全に対して十分な監視体制をとり, 自覚症状・他覚所見とあわせて治験の進行の是非を確認し, 有害事象が発現した場合には治験責任医師または治験分担医師が被験者に適切な処置を施すこととした。

### 6. 臨床観察および検査項目

第I期, 第II期ともに, 治験スケジュール(表3)に従い医師の診察, 生理学的検査および臨床検査を実施した。また, 治験実施期間中に発現した自覚症状および他覚所見については, 適宜治験責任医師または治験分担医師が確認した。

表3 治験スケジュール

	時刻	経過時間 (hr)	薬剤投与	食事	観察・検査項目						
					自覚症状 他覚所見	診察	生理学的 検査	心電図	臨床検査用 採血・採尿	薬物濃度 測定用採血	
入院日	~18:00	- 15(入院)							○		
	19:00	- 14		○							
1日目	投与前				随 時 観 察	○	○	○		○	
	9:00	0	○								
	9:15	0.25									○
	9:30	0.5									○
	9:45	0.75									○
	10:00	1									○
	10:15	1.25									○
	10:30	1.5									○
	10:45	1.75									○
	11:00	2									○
	11:30	2.5									○
	12:00	3					○	○	○		○
	12:30	3.5									○
	13:00	4				○					○
	14:00	5									○
15:00	6								○		
17:00	8								○		
19:00	10			○							
21:00	12								○		
2日目 (退院)	9:00	24				○	○	○	○	○	

(1) 診 察

問診, 聴診, 触診等

(2) 生理学的検査

血圧 (臥位), 脈拍数 (臥位), 体温 (腋窩), 安静時 12 誘導心電図

(3) 臨床検査

① 血液学的検査

白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球像 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)

② 血液生化学的検査

総蛋白, AST (GOT), ALT (GPT), LDH, 総ビリルビン, ALP,  $\gamma$ -GTP, CK (CPK), 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, カルシウム, 総コレステロール, 中性脂肪, グルコース

③ 尿検査

蛋白定性, 糖定性, 潜血反応, ウロビリノーゲン定性

7. 採血時間および採血方法

文献<sup>6)7)</sup>を参考として投与前, 投与後 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12 および 24 時間の計 18 回, ヘパリンナトリウム加真空採血管を用い, 前腕静脈からそれぞれ 9 mL の血液を採取した。採取した血液は速やかに 4°C, 毎分 3000 回転で 10 分間遠心分離して血漿を分取し, 得られた血漿を分析時まで - 20°C 以下で凍結保存した。

## 8. 血漿中濃度の測定

血漿中の各化合物濃度は LC/MS/MS 法により測定した。なお、ロサルタンの血漿中濃度は投与前、投与後 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8 および 12 時間の計 17 ポイント、ヒドロクロロチアジドの血漿中濃度は投与前、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 12 および 24 時間の計 13 ポイント、カルボン酸体の血漿中濃度は投与前、投与後 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12 および 24 時間の計 18 ポイントとした。本測定法の定量範囲はロサルタンが 1 ~ 1000 ng/mL, ヒドロクロロチアジドが 2 ~ 200 ng/mL, カルボン酸体が 2.5 ~ 2500 ng/mL であり、分析法バリデーションの結果、特異性、直線性、真度、精度（併行精度、室内再現精度）および安定性（血漿中、試料溶液中）のいずれの項目においても良好な結果が得られた。

## 9. 生物学的同等性の評価

生物学的同等性はロサルタンおよびヒドロクロロチアジドで判定することとし、ガイドラインに従い、以下のとおり評価した。解析は BESTS（㈱ CAC エクシケア製）を用いて実施し、定量限界未満の測定値は「0」とした。なお、カルボン酸体については、生物学的同等性の評価には用いないものの参考として解析を行った。

### (1) パラメータ

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 ( $C_{max}$ ) を生物学的同等性の判定パラメータ、最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{max}$ )、無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 ( $AUC_{\infty}$ )、平均滞留時間 (MRT) および消失速度定数 ( $k_{el}$ ) を参考パラメータとし、別に消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) を求めた。なお、 $AUC_t$  は実測値に基づいて台形法により求め、 $C_{max}$  は実測値の最大値を用いた。また、 $k_{el}$  の算出は、消失相の最終観測点からさかのぼって「0」（定量限界未満）を除く 3 ~ 6 点に対して最小二乗法を適用し、最も相関係数 ( $r$ ) の大きい直線の勾配を採用した。

### (2) 分散分析

$AUC_{\infty}$ 、MRT および  $k_{el}$  については対数変換データ、 $T_{max}$  については未変換データにつき、 $2 \times 2$  ラテン方格法による分散分析を行った。

### (3) 生物学的同等性の判定

試験製剤と標準製剤の  $AUC_t$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間（非対称、最短区間）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こととした。なお、ガイドラインで規定された溶出試験のすべての試験条件で試験製剤と標準製剤の溶出挙動が類似していると判定されており、また、総被験者数 20 名（1 群 10 名）以上の基準を満足していることから、上記の判定に適合しない場合でも、試験製剤と標準製剤の  $AUC_t$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差が  $\log 0.90 \sim \log 1.11$  の場合には、両製剤は生物学的に同等と判定することとした。

## II. 試験結果

### 1. 被験者

中止・脱落した被験者はなく、全被験者（24 名）を生物学的同等性および安全性の評価対象とした。なお、被験者 24 名の年齢は 21 ~ 36 歳、体重は 48.0 ~ 74.2 kg、BMI は 18.6 ~ 23.6 であった。

### 2. 薬物動態

試験製剤および標準製剤経口投与後の各化合物の平均血漿中濃度の推移を図 3 ~ 5 にそれぞれ示した。各化合物とも平均血漿中濃度推移は試験製剤と標準製剤でほぼ同様の傾向を示した。

#### <ロサルタン>

ロサルタンの薬物動態パラメータ（平均値  $\pm$  SD）を表 4 に示した。試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータを比較すると、 $AUC_t$  が  $424.73 \pm 150.47$  および  $422.61 \pm 171.00$  ng·hr/mL、 $C_{max}$  が  $267.29 \pm 135.13$  および  $233.47 \pm 105.60$  ng/mL、 $T_{max}$  が  $1.50 \pm 1.22$  および  $1.47 \pm 0.78$  hr、 $AUC_{\infty}$  が  $432.86 \pm 153.38$  および  $430.64 \pm 173.63$  ng·hr/mL、MRT が  $2.812 \pm 0.935$  および  $2.941 \pm 0.655$  hr、 $k_{el}$  が  $0.3250 \pm 0.0700$  および  $0.3261 \pm 0.0527$  hr<sup>-1</sup>、 $t_{1/2}$  が  $2.22 \pm 0.45$  および  $2.18 \pm 0.39$  hr であり、いずれもほぼ同様の値を示した。

#### <ヒドロクロロチアジド>

ヒドロクロロチアジドの薬物動態パラメータ（平均値  $\pm$  SD）を表 5 に示した。試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータを比較すると、 $AUC_t$  が  $512.98 \pm 94.60$  および  $530.08 \pm 93.57$  ng·hr/mL、 $C_{max}$  が  $93.54 \pm 21.85$  および  $101.14 \pm$

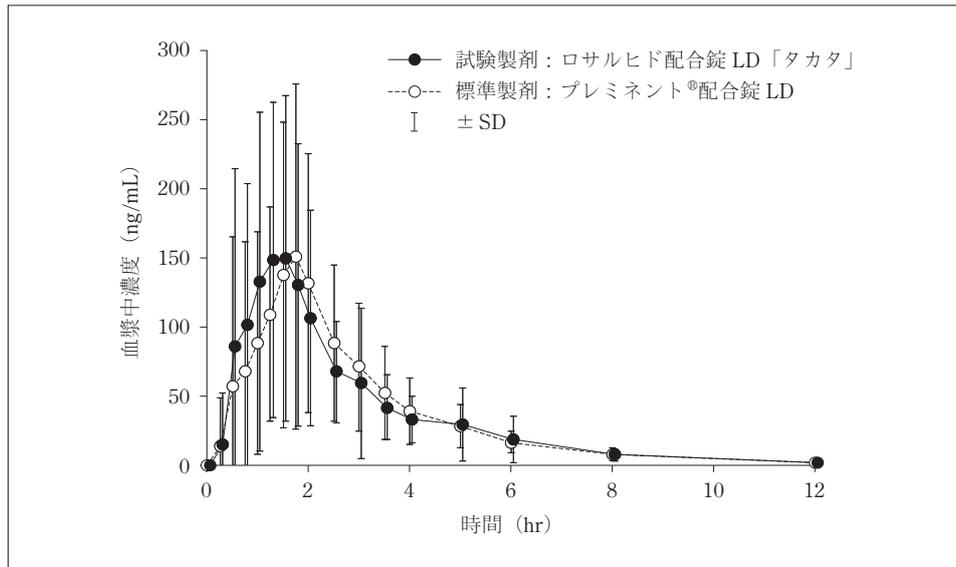


図3 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中ロサルタン濃度の推移 (n=24)

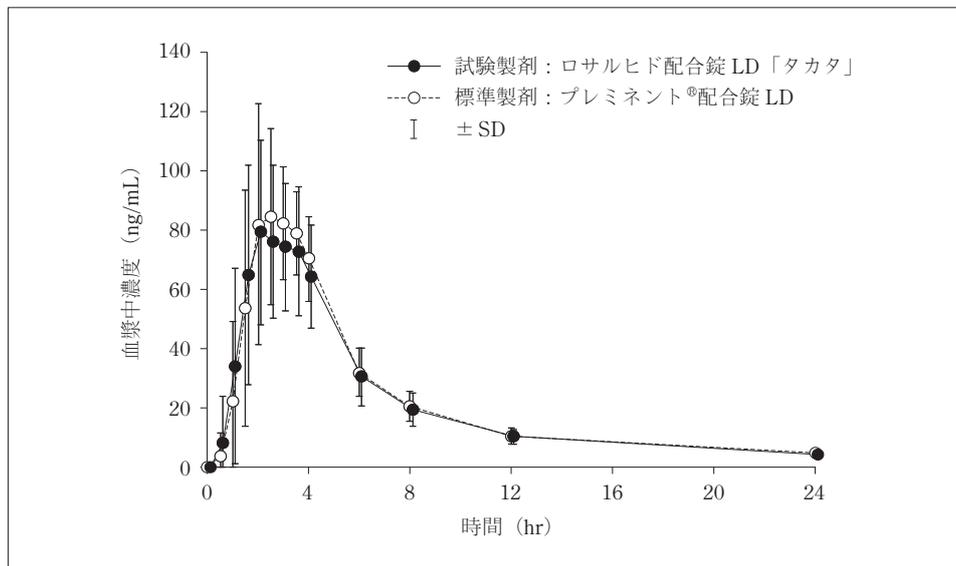


図4 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度の推移 (n=24)

28.67 ng/mL,  $T_{max}$  が  $2.54 \pm 1.07$  および  $2.60 \pm 0.74$  hr,  $AUC_{\infty}$  が  $564.52 \pm 103.76$  および  $586.76 \pm 111.01$  ng·hr/mL, MRT が  $6.361 \pm 0.908$  および  $6.457 \pm 0.775$  hr,  $k_{el}$  が  $0.0884 \pm 0.0123$  および  $0.0869 \pm 0.0124$  hr<sup>-1</sup>,  $t_{1/2}$  が  $8.02 \pm 1.38$  および  $8.13 \pm 1.19$  hr であり, いずれもほぼ同様の値を示した。

<カルボン酸体>

カルボン酸体の薬物動態パラメータ (平均値 ± SD) を表6に示した。試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータを比較すると,  $AUC_t$  が  $3315.97 \pm 777.31$  および  $3376.83 \pm 803.37$  ng·hr/

mL,  $C_{max}$  が  $503.74 \pm 155.72$  および  $502.29 \pm 135.31$  ng/mL,  $T_{max}$  が  $3.60 \pm 1.54$  および  $3.54 \pm 0.86$  hr,  $AUC_{\infty}$  が  $3450.11 \pm 795.97$  および  $3522.97 \pm 824.38$  ng·hr/mL, MRT が  $7.109 \pm 1.171$  および  $7.217 \pm 0.858$  hr,  $k_{el}$  が  $0.1408 \pm 0.0137$  および  $0.1387 \pm 0.0150$  hr<sup>-1</sup>,  $t_{1/2}$  が  $4.97 \pm 0.55$  および  $5.06 \pm 0.63$  hr であり, いずれもほぼ同様の値を示した。

3. 生物学的同等性の評価

<ロサルタン>

判定パラメータ ( $AUC_t$ ,  $C_{max}$ ) の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間を表7に, 参考パラメー

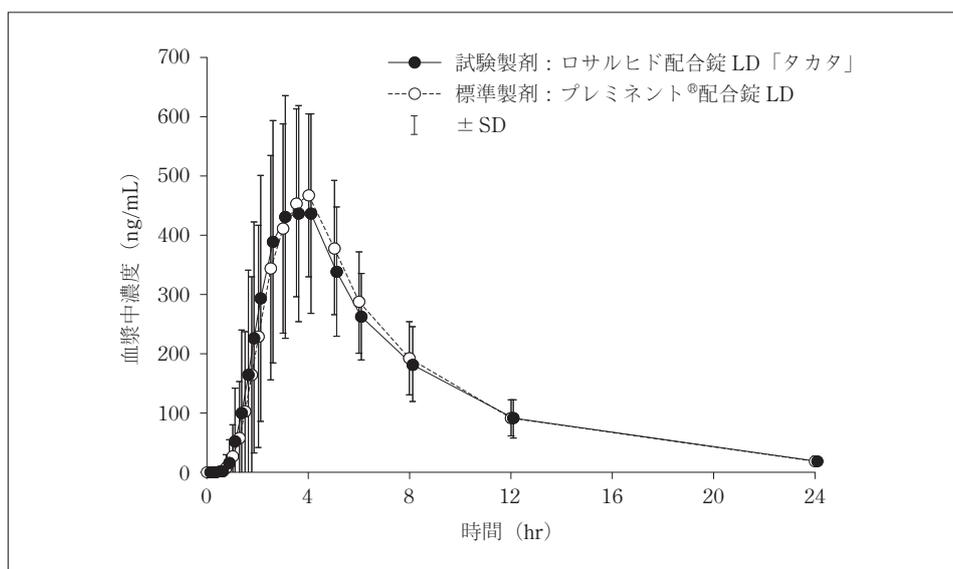


図5 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中カルボン酸体濃度の推移 (n = 24)

表4 薬物動態パラメータ〈ロサルタン〉

パラメータ(単位)	試験製剤	標準製剤
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	424.73 ± 150.47	422.61 ± 171.00
C <sub>max</sub> (ng/mL)	267.29 ± 135.13	233.47 ± 105.60
T <sub>max</sub> (hr)	1.50 ± 1.22	1.47 ± 0.78
AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	432.86 ± 153.38	430.64 ± 173.63
MRT (hr)	2.812 ± 0.935	2.941 ± 0.655
k <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.3250 ± 0.0700	0.3261 ± 0.0527
t <sub>1/2</sub> (hr)	2.22 ± 0.45	2.18 ± 0.39

平均値 ± SD (n = 24)

表5 薬物動態パラメータ〈ヒドロクロロチアジド〉

パラメータ(単位)	試験製剤	標準製剤
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	512.98 ± 94.60	530.08 ± 93.57
C <sub>max</sub> (ng/mL)	93.54 ± 21.85	101.14 ± 28.67
T <sub>max</sub> (hr)	2.54 ± 1.07	2.60 ± 0.74
AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	564.52 ± 103.76	586.76 ± 111.01
MRT (hr)	6.361 ± 0.908	6.457 ± 0.775
k <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.0884 ± 0.0123	0.0869 ± 0.0124
t <sub>1/2</sub> (hr)	8.02 ± 1.38	8.13 ± 1.19

平均値 ± SD (n = 24)

表6 薬物動態パラメータ〈カルボン酸体〉

パラメータ(単位)	試験製剤	標準製剤
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	3315.97 ± 777.31	3376.83 ± 803.37
C <sub>max</sub> (ng/mL)	503.74 ± 155.72	502.29 ± 135.31
T <sub>max</sub> (hr)	3.60 ± 1.54	3.54 ± 0.86
AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	3450.11 ± 795.97	3522.97 ± 824.38
MRT (hr)	7.109 ± 1.171	7.217 ± 0.858
k <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.1408 ± 0.0137	0.1387 ± 0.0150
t <sub>1/2</sub> (hr)	4.97 ± 0.55	5.06 ± 0.63

平均値 ± SD (n = 24)

表7 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>の平均値の差と平均値の差の  
90%信頼区間〈ロサルタン〉

パラメータ		AUC <sub>t</sub> (対数変換)	C <sub>max</sub> (対数変換)
平均値の差		log 1.0174	log 1.1056
平均値の差の 90%信頼区間	下側限界値	log 0.9808	log 0.9246
	上側限界値	log 1.0555	log 1.3221

表8 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果〈ロサルタン〉

パラメータ	T <sub>max</sub> (未変換)	AUC <sub>∞</sub> (対数変換)	MRT (対数変換)	k <sub>el</sub> (対数変換)
p 値	0.8677	0.4198	0.2106	0.7805

表9 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>の平均値の差と平均値の差の  
90%信頼区間〈ヒドロクロロチアジド〉

パラメータ		AUC <sub>t</sub> (対数変換)	C <sub>max</sub> (対数変換)
平均値の差		log 0.9655	log 0.9255
平均値の差の 90%信頼区間	下側限界値	log 0.9292	log 0.8396
	上側限界値	log 1.0032	log 1.0202

表10 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果〈ヒドロクロロチアジド〉

パラメータ	T <sub>max</sub> (未変換)	AUC <sub>∞</sub> (対数変換)	MRT (対数変換)	k <sub>el</sub> (対数変換)
p 値	0.7505	0.1013	0.3628	0.5401

タ (T<sub>max</sub>, AUC<sub>∞</sub>, MRT, k<sub>el</sub>) の分散分析における製剤間の検定結果を表8にそれぞれ示した。

判定パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果, AUC<sub>t</sub>がlog 0.9808 ~ log 1.0555, C<sub>max</sub>がlog 0.9246 ~ log 1.3221と, AUC<sub>t</sub>については生物学的同等の許容域であるlog 0.80 ~ log 1.25の範囲にあった。C<sub>max</sub>については生物学的同等の許容域から外れていたものの, 対数値の平均値の差はlog 1.1056とlog 0.90 ~ log 1.11の範囲にあり, 溶出挙動および被験者数がガイドラインの基準を満足していたことから, 両製剤は生物学的に同等と判断された。また, 参考パラメータの分散分析の結果, いずれのパラメータも製剤間に有意差 (p < 0.05) は認められなかった。

〈ヒドロクロロチアジド〉

判定パラメータ (AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>) の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間を表9に, 参考パラメータ (T<sub>max</sub>, AUC<sub>∞</sub>, MRT, k<sub>el</sub>) の分散分析における製剤間の検定結果を表10にそれぞれ示した。

判定パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果, AUC<sub>t</sub>がlog 0.9292 ~ log 1.0032, C<sub>max</sub>がlog 0.8396 ~ log 1.0202と, いずれも生物学的同等の許容域であるlog 0.80 ~ log 1.25の範囲にあり, 生物学的に同等と判断された。また, 参考パラメータの分散分析の結果, いずれのパラメータも製剤間に有意差 (p < 0.05) は認められなかった。

以上のとおり, ロサルタンおよびヒドロクロロチアジドについて, 両化合物ともに生物学的に同等と

表 11 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> の平均値の差と平均値の差の  
90%信頼区間 〈カルボン酸体〉

パラメータ		AUC <sub>t</sub> (対数変換)	C <sub>max</sub> (対数変換)
平均値の差		log 0.9828	log 0.9905
平均値の差の 90%信頼区間	下側限界値	log 0.9526	log 0.9355
	上側限界値	log 1.0139	log 1.0488

表 12 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果 〈カルボン酸体〉

パラメータ	T <sub>max</sub> (未変換)	AUC <sub>∞</sub> (対数変換)	MRT (対数変換)	k <sub>el</sub> (対数変換)
p 値	0.7901	0.2674	0.3494	0.2089

なったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

#### 4. カルボン酸体の解析結果

生物学的同等性の判定には用いないものの、参考としてカルボン酸体の AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> の平均値の差と平均値の差の 90%信頼区間を表 11 に、参考パラメータ (T<sub>max</sub>, AUC<sub>∞</sub>, MRT, k<sub>el</sub>) の分散分析における製剤間の検定結果を表 12 にそれぞれ示した。

AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差の 90%信頼区間を求めた結果、AUC<sub>t</sub> が log 0.9526 ~ log 1.0139, C<sub>max</sub> が log 0.9355 ~ log 1.0488 と、いずれも生物学的同等の許容域である log 0.80 ~ log 1.25 の範囲にあった。また、参考パラメータの分散分析の結果、いずれのパラメータも製剤間に有意差 (p < 0.05) は認められなかった。

#### 5. 安全性

治験薬が投与された被験者 24 名を安全性の評価対象とした。被験者 24 名において有害事象の発現は認められなかった。なお、臨床検査値については、基準値から逸脱した被験者が散見されたものの、いずれも生理的変動または被験者固有の変動の範囲内と考えられ、臨床上問題となる所見は認められなかった。

以上のことから、安全性について問題はないと判断した。

### Ⅲ. 考 察

高田製薬(株)は、プレミネント®配合錠 LD のジェネリック医薬品として、ロサルヒド配合錠 LD 「タ

カタ」を開発した。

ロサルヒド配合錠 LD 「タカタ」について、ガイドラインに従い、プレミネント®配合錠 LD を標準製剤として、生物学的同等性試験を実施した。この結果、各化合物の血漿中濃度推移が十分に確認できたことから投与量に対する定量範囲の設定は適切であったと考えられた。採血ポイント、休薬期間についても、ガイドラインの基準を十分に満たしていたことから、試験デザインについては妥当であったと判断した。

各化合物とも、試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中濃度の推移はほぼ同様の傾向を示し、各薬物動態パラメータの平均値も両製剤でほぼ同様の値を示した。判定パラメータであるロサルタンおよびヒドロクロロチアジドの AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差の 90%信頼区間を求めた結果、ロサルタンについては、AUC<sub>t</sub> が生物学的同等の許容域である log 0.80 ~ log 1.25 の範囲にあったものの、C<sub>max</sub> は生物学的同等の許容域から外れていた。しかし、C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差は log 0.90 ~ log 1.11 の範囲にあり、溶出挙動の類似性および生物学的同等性試験の被験者数がガイドラインの基準を満足していた。ヒドロクロロチアジドについては、AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> のいずれも、生物学的同等の許容域である log 0.80 ~ log 1.25 の範囲にあった。よって、両製剤は生物学的に同等と判断された。なお、ロサルタンの活性代謝物であるカルボン酸体は、ロサルタンの 10 ~ 40 倍高い薬理活性を示す<sup>1)</sup> ことから、参考としてカルボン酸体の AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>

の対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果、いずれも生物学的同等の許容域である  $\log 0.80 \sim \log 1.25$  の範囲にあることが確認された。

安全性については、生物学的同等性試験の実施中に有害事象の発現は認められなかったことから、安全性について問題はないと判断した。

以上より、ロサルヒド配合錠LD「タカタ」は先発医薬品であるプレミネント®配合錠LDと、臨床上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

## ま と め

高田製薬(株)は、プレミネント®配合錠LDのジェネリック医薬品として、ロサルヒド配合錠LD「タカタ」を開発した。

ロサルヒド配合錠LD「タカタ」について、ガイドラインに従い、プレミネント®配合錠LDを標準製剤として、健康成人男子志願者を被験者とした2剤2期のクロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。判定パラメータであるロサルタンおよびヒドロクロチアジドの  $AUC_t$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果、ロサルタンについては、 $AUC_t$  が生物学的同等の許容域である  $\log 0.80 \sim \log 1.25$  の範囲にあったものの、 $C_{max}$  は生物学的同等の許容域から外れていた。しかし、 $C_{max}$  の対数値の平均値の差は  $\log 0.90 \sim \log 1.11$  の範囲にあり、溶出挙動の類似性および生物学的同等性試験の被験者数がガイドラインの基準を満足していた。ヒドロクロチアジドについては、 $AUC_t$  および  $C_{max}$  のいずれも、生物学的同等の

許容域である  $\log 0.80 \sim \log 1.25$  の範囲にあった。よって、両製剤は生物学的に同等と判断された。なお、カルボン酸体の  $AUC_t$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間も、生物学的同等の許容域である  $\log 0.80 \sim \log 1.25$  の範囲にあった。

したがって、ロサルヒド配合錠LD「タカタ」は先発医薬品であるプレミネント®配合錠LDと、臨床上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

## 参 考 文 献

- 1) プレミネント®配合錠LD, プレミネント®配合錠HDの医薬品インタビューフォーム: MSD(株), 2013年12月改訂(改訂第14版)
- 2) 平成9年12月22日付医薬審第487号「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」
- 3) 平成13年5月31日付医薬審第786号「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」
- 4) 平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号「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」
- 5) 平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号「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」
- 6) 松木俊二, 他: ニュートライド錠12.5mgの健康成人における生物学的同等性, 新薬と臨床 **61**: 617, 2012.
- 7) 陶 易王, 他: ロサルタンK錠25mg「タカタ」, ロサルタンK錠50mg「タカタ」およびロサルタンK錠100mg「タカタ」の生物学的同等性試験. 診療と新薬 **49**: 466, 2012.