

ボリコナゾール錠 50 mg 「トーフ」 および ボリコナゾール錠 200 mg 「トーフ」 の生物学的同等性

田中孝典¹⁾ 亀田 悠²⁾ 土井誠子²⁾
植木 亜樹子²⁾

Bioequivalence study of
VORICONAZOLE TABLETS 50 mg “TOWA” and
VORICONAZOLE TABLETS 200 mg “TOWA”

Takanori TANAKA *et al.*, Nishikumamoto Hospital

Summary

VORICONAZOLE TABLETS 200 mg “TOWA” has been developed by Towa Pharmaceutical Co., Ltd. as a generic version of VFEND[®] Tablets 200 mg and the bioequivalence of this preparation to the generic VFEND[®] Tablets 200 mg was assessed.

Healthy Japanese adult male volunteers received VORICONAZOLE TABLETS 200 mg “TOWA” as the test product and VFEND[®] Tablets 200 mg as the reference product in a two-way crossover design with a washout interval of at least 5 days in a bioequivalence study. After verification of the bioequivalence between VORICONAZOLE TABLETS 200 mg “TOWA” and VFEND[®] Tablets 200 mg, a dissolution test was performed using VORICONAZOLE TABLETS 50 mg “TOWA” as the test product and VORICONAZOLE TABLETS 200 mg “TOWA” as the reference product to determine bioequivalence between the two different strengths.

All 24 volunteers completed participation in the study for the 200 mg formulation. The 90% confidence intervals for the difference between mean values of logarithmic transformed bioequivalence parameters AUC₂₄ and C_{max} were computed, and were log(0.9994)-log(1.1383) for AUC₂₄ and log(0.8772)-log(1.2173) for C_{max}, all falling within the range of log(0.80)-log(1.25) and therefore meeting the criteria for bioequivalence. No serious adverse events were observed in any subjects given the investigational products. For the 50 mg formulation, dissolution tests demonstrated that the difference between the mean dissolution rates of the test product and the reference product and the individual dissolution rates for the test product in each study met the criteria for equivalent specified in the “Guideline for bioequivalence studies for different strengths.”

In conclusion, the test product and the reference product were bioequivalent, and appeared to be therapeutically equivalent.

Key words: Voriconazole, bioequivalence, healthy Japanese male volunteers, plasma concentration, bioavailability, generic drug

1) 医療法人相生会 にしくもと病院 (〒 861-4157 熊本県熊本市南区富合町古閑 1012 番地)

2) 東和薬品株式会社 (〒 571-8580 大阪府門真市新橋町 2-11)

要 旨

東和薬品株式会社において、ポリコナゾール錠 50 mg 「トーワ」およびポリコナゾール錠 200 mg 「トーワ」をブイフェンド錠 50 mg およびブイフェンド錠 200 mg のジェネリック医薬品として開発したことから、製剤間の生物学的同等性について検証を行った。

ポリコナゾール錠 200 mg 「トーワ」を試験製剤とした試験では、ブイフェンド錠 200 mg を標準製剤として、日本人の健康成人男性志願者を対象に、休薬期間を 5 日間以上とした 2 剤 2 期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。ポリコナゾール錠 50 mg を試験製剤とした試験では、ブイフェンド錠 200 mg との生物学的同等性を検証したポリコナゾール錠 200 mg 「トーワ」を標準製剤とした溶出試験により、生物学的同等性を評価した。

200 mg 製剤の試験において、組み入れられた 24 例全例が試験を完了した。生物学的同等性評価パラメータの AUC₂₄ および C_{max} について、対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間は、AUC₂₄ が log(0.9994) ~ log(1.1383)、C_{max} が log(0.8772) ~ log(1.2173) であり、いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。治験薬が投与された全被験者に重篤な有害事象は認められなかった。また、50 mg 製剤の溶出試験では、標準製剤に対する試験製剤の平均溶出率および試験製剤の個々の溶出率が「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」における溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

したがって、それぞれの試験において試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり、いずれも治療学的な同等性を保証できると考えた。

キーワード : ポリコナゾール, 生物学的同等性, 健康成人, ヒト, 血中濃度, バイオアベイラビリティ, ジェネリック医薬品

結 言

日本人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報）によるとわが国における年次別死亡総数のうち、真菌症が死因となった頻度は明らかに増加の一途を辿っている。死因となった起因真菌別内訳では、1997 年でカンジダ症 25.9%（171 例 / 660 例）、アスペルギルス症 26.8%（177 例 / 660 例）であったのに対して、2014 年ではカンジダ症 19.6%（198 例 / 1008 例）、アスペルギルス症 54.1%（545 例 / 1008 例）である¹⁾²⁾。病型・罹患臓器系別にみた原因真菌別頻度（日本剖検輯報 2009 年）によると、肺感染症ではアスペルギルス症が 70% 以上を占め、菌血症の 70% 以上はカンジダによるものであった³⁾。一方で、造血幹細胞移植（以下、「HSCT」と称す）患者におけるアスペルギルス症の発症率は国内で高い水準にあり、HSCT 後の易感染状態にある患者が、深在性真菌症を合併すると、死亡率は極めて高いことから、抗真菌薬の予防投与が国内外のガイドラインなどで推奨されている。国内で HSCT 患者の深在性真菌症発症予防に使用できる抗真菌薬、特に侵襲性アスペルギルス症に対する選択肢は限られており、新たな予防投与の

選択肢の医療上の必要性が高いと考えられている。ポリコナゾールは、国内において大規模臨床試験は実施されていないものの、外国臨床試験において予防投与に対する有効性・安全性が認められている⁴⁾。

現在、本邦では、1 錠中にポリコナゾールを 50 mg および 200 mg 含有するブイフェンド錠 50 mg およびブイフェンド錠 200 mg が、ファイザー株式会社から製造販売されている⁵⁾。

今回そのジェネリック医薬品として、東和薬品株式会社においてポリコナゾール錠 50 mg 「トーワ」およびポリコナゾール錠 200 mg 「トーワ」が開発された。ポリコナゾール錠 200 mg 「トーワ」については、ブイフェンド錠 200 mg との生物学的同等性を評価するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」⁶⁾ およびその一部改正^{7)~9)}（以下、「同等性試験ガイドライン」と略す）に準じて、日本人の健康成人男性志願者を対象としたバイオアベイラビリティを比較する生物学的同等性試験を実施した。

本治験は博多クリニック臨床試験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施に関する基準^{10)~17)} (GCP) を遵守して実施した。

また、ポリコナゾール錠 50 mg 「トーワ」につい

表1 治験薬の概略

治験薬	試験製剤	標準製剤
製剤名	ポリコナゾール錠 200 mg「トーワ」	ブイフェンド錠 200 mg
製造元または製造販売元	東和薬品株式会社	ファイザー株式会社
ロット番号	VORI-104	13BA102
成分・含量	1錠中にポリコナゾールを 200 mg 含有	

表2 検査項目

医師の診察	一般状態（自覚症状・他覚所見）の調査
理学的検査等	身長 [*] 、体重 [*] 、BMI [*] 、理学的検査〔血圧・脈拍数（坐位、安静時）、体温（腋窩）〕、心電図（12誘導心電図）、眼検査（視力、色覚）
臨床検査	血液学検査〔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）〕、生化学検査〔総蛋白、アルブミン、AST (GOT) ^{**} 、ALT (GPT) ^{**} 、LD (LDH)、総ビリルビン ^{**} 、直接ビリルビン、ALP、 γ -GT (γ -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、総コレステロール、中性脂肪、グルコース〕、尿検査（比重、pH、糖定性、蛋白定性、潜血反応、ウロビリノーゲン定性）、免疫学検査 [*] 〔梅毒（RPR法、TP抗体法）、HBs抗原、HCV抗体、HIV抗原・抗体〕
遺伝子検査 [*]	homo EM (*1/*1)、hetero EM (*1/*2、*1/*3)、PM (*2/*2、*2/*3、*3/*3)

*：スクリーニング検査時のみ実施

**：第I期入所時に実施した項目

では、ポリコナゾール錠 200 mg「トーワ」と有効成分および剤形が同一で、有効成分の含量が異なる製剤として開発されたことから、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」⁹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾（以下、「含量違いガイドライン」と略す）に従い、ポリコナゾール錠 200 mg「トーワ」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した。

I. ポリコナゾール錠 200 mg「トーワ」の生物学的同等性試験

1. 治験薬の概略

試験製剤には、東和薬品株式会社で治験薬 GMP を遵守し、また実生産ロットの 1/10 以上の製造スケールで製造されたロットを用いた。また、標準製剤には、既承認医薬品の 3 ロットについて同等性試験ガイドラインで定める条件で溶出試験を実施し、適切に選択したロットを用いた。治験薬の概略を表 1 に示す。

なお、両製剤について同等性試験ガイドラインに従い溶出試験を実施した。

2. 生物学的同等性試験の方法

1) 被験者

日本人の健康成人男性志願者に対し、事前に試験の目的、試験方法、危険性および被験者にとって臨床上の利益がないこと等について十分な説明を行い、各志願者から文書による同意を得た。第I期治験薬投与前 4 週以内にスクリーニング検査を実施し、試験参加に適格と判断された志願者を被験者として組み入れた。なお、遺伝子検査を実施し、CYP2C19 の遺伝子型が PM の志願者は除外した。スクリーニング時および入所期間中に実施した検査項目を表 2 に示す。

2) 試験デザイン

試験デザインを表 3 に示す。

被験者 24 例を無作為に 2 群に割り付け、クロスオーバー法を用いて試験製剤および標準製剤を投与した。第I期の最終採血から第II期の治験薬投与までには、5 日間以上の休薬期間をおいた。

3) 被験者の管理および試験スケジュール

各被験者は投与前日より、治験薬投与後 24 時間の諸検査終了時まで、医療法人相生会 にしくまも

表3 試験デザイン

例数	被験者番号	第I期	休薬期間	第II期
12例	101～112	標準製剤	5日間以上	試験製剤
12例	113～124	試験製剤		標準製剤

表4 試験スケジュール

時刻	9				10				11				12											
	投与後時間 (hr)				投与後時間 (hr)				投与後時間 (hr)				投与後時間 (hr)											
薬物動態用採血	↑				↑				↑				↑											
	前日			1日目												2日目								
時刻	18	19	23	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	7	8	9
投与後時間 (hr)				-2.5			0 1 2 3				4		6		8		12				24			
薬物動態用採血				↑			↑↑↑↑↑				↑		↑		↑		↑				↑			
入所期間と食事 (●)・睡眠 (■)	●			■							●				●		■							
自覚症状, 他覚所見	◆																							
薬剤投与																								
診察, 体温	●			●			●				●		●		●		●				●			
血圧, 脈拍	●			●			●				●		●		●		●				●			
心電図	●			●			●				●		●		●		●				●			
臨床検査	●			●			●				●		●		●		●				●			
眼検査	●			●			●				●		●		●		●				●			

と病院において管理された。

第I期, 第II期とも入所期間中は表2の検査項目を表4に示すスケジュールで実施した。また, 入所期間中の食事は第I期および第II期とも全員同一の献立とした。

被験者の制限事項として入所期間中はアルコール, カフェインやグレープフルーツ含有飲食物の摂取および喫煙を禁止した。また, 第I期治験薬投与2週間前から休薬期間を含め第II期終了まで, セイヨウトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品の摂取を禁止した。さらに, 休薬期間を含め試験期間中は激しい運動および他の薬剤の使用を禁止した。

4) 投与量および投与方法

治験薬投与前10時間以上絶食した被験者に, 試験製剤または標準製剤1錠 (ともにポリコナゾール) を水150 mLとともに投与した。

5) 採血方法および血漿の処理

薬物動態用の採血は投与前, 投与後0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12 およ

び24時間の計15回とした。採血後, 速やかに4°C, 3000 rpmで10分以上遠心分離して血漿を保存容器に分取し, 濃度測定に用いるまで-20°C以下で凍結遮光保存した。

6) 血漿中ポリコナゾール濃度の測定

血漿中ポリコナゾール濃度は, 液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリーを用いて東和薬品株式会社で測定した。本測定の定量下限値は10.00 ng/mLであり, 定量下限値に満たないものはその血漿中濃度を0.00 ng/mLとして取り扱った。

7) 薬物動態解析

試験製剤および標準製剤それぞれについて, 最高血漿中濃度 (C_{max}) および最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は各被験者の実測値から算出した。0～24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC₂₄) および平均滞留時間 (MRT₂₄) は台形法により算出した。消失速度定数 (kel) および消失半減期 (t_{1/2}) は消失相から最小二乗法により算出し, 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

表5 生物学的同等性の判定基準

生物学的同等性評価パラメータ (AUC _t , C _{max})	試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にある場合。
参考パラメータ (AUC _∞ , t _{max} , MRT _t , kel)	試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差がある場合には、治療上問題とならない差であるか考察する。

(AUC_∞)は外挿法により算出した。薬物動態パラメータの算出および統計解析には、株式会社CACエクシケアの「BESTS (Version 5.0.0.1)」を用いた。

8) 生物学的同等性の評価

同等性試験ガイドラインの生物学的同等性評価パラメータであるAUC₂₄およびC_{max}について両製剤の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータであるAUC_∞, MRT₂₄およびkelは対数変換値, t_{max}は未変換値を用いて、分散分析により両製剤の平均値の検定 ($\alpha = 0.05$) を行った。

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性については表5の基準を用いて判定した。

9) 安全性の評価

本試験において試験薬が投与された全被験者を安全性評価の対象とし、有害事象が発現した場合には、その程度を3段階 (1. 軽度, 2. 中等度, 3. 高度), 重篤性を2段階 (1. 重篤, 2. 非重篤) で判定することとした。

また試験薬との因果関係は4段階 (1. 関連あり, 2. 関連があるかもしれない, 3. おそらく関連なし, 4. 関連なし) で判定し, 1~3を試験薬との因果関係を否定できない有害事象とするものとした。

4. 試験結果

1) 同等性および安全性評価対象例

試験薬を投与した全被験者は24例であり、年齢は20~31歳、身長は161.7~180.6 cm、体重は49.3~72.8 kg、BMIは18.8~24.3であった。投与した全被験者に中止・脱落はなかったため、24例を同等性および安全性の評価対象とした。

2) 血漿中ポリコナゾール濃度の解析結果

被験者24例を解析対象とし、各被験者の血漿中ポリコナゾール濃度推移を図1に、その平均濃度推移を図2に示す。また、薬物動態パラメータを表6に示す。

血漿中ポリコナゾール濃度は両製剤ともほぼ同様の推移を示し、試験製剤で投与後 1.354 ± 0.850 hr、標準製剤で投与後 1.552 ± 0.900 hr に t_{max} となった。各被験者の血漿中濃度より求めた C_{max} は試験製剤で 1967.025 ± 796.873 ng/mL、標準製剤で 1913.445 ± 881.241 ng/mL、AUC₂₄ は試験製剤で 5546 ± 1566 ng・hr/mL、標準製剤で 5286 ± 1820 ng・hr/mL であった。また、t_{1/2} は試験製剤で 6.38 ± 1.35 hr、標準製剤で 6.40 ± 1.75 hr であった。

3) 生物学的同等性の評価

試験製剤と標準製剤のAUC₂₄およびC_{max}の対数変換値について、平均値の差およびその90%信頼区間を表7に示す。また、両製剤のAUC_∞, MRT₂₄およびkelは対数変換値, t_{max}は未変換値について、平均値の差および平均値の検定結果を表8に示す。

生物学的同等性評価パラメータのAUC₂₄およびC_{max}について、対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC₂₄が $\log(0.9994) \sim \log(1.1383)$ 、C_{max}が $\log(0.8772) \sim \log(1.2173)$ であり、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

なお、参考パラメータであるAUC_∞, MRT₂₄, kelおよびt_{max}の検定の結果、両製剤の平均値間に有意差 ($\alpha = 0.05$) を認めなかった。

4) 安全性の評価

ポリコナゾール錠200 mg「トーワ」群で24例中1例 (1件) に有害事象が認められた。この1件は差明で試験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定されたが、処置することなく回復しており臨床問題はないと判断された。ブイフェンド®錠200 mg投与では有害事象は認められなかった。有害事象の一覧を表9に示す。

5. 考察および結論

ポリコナゾール錠200 mg「トーワ」とブイフェンド®錠200 mgの生物学的同等性を評価するため、同等性試験ガイドラインに従い日本人の健康成人男性に2剤2期のクロスオーバー法で単回経口投与

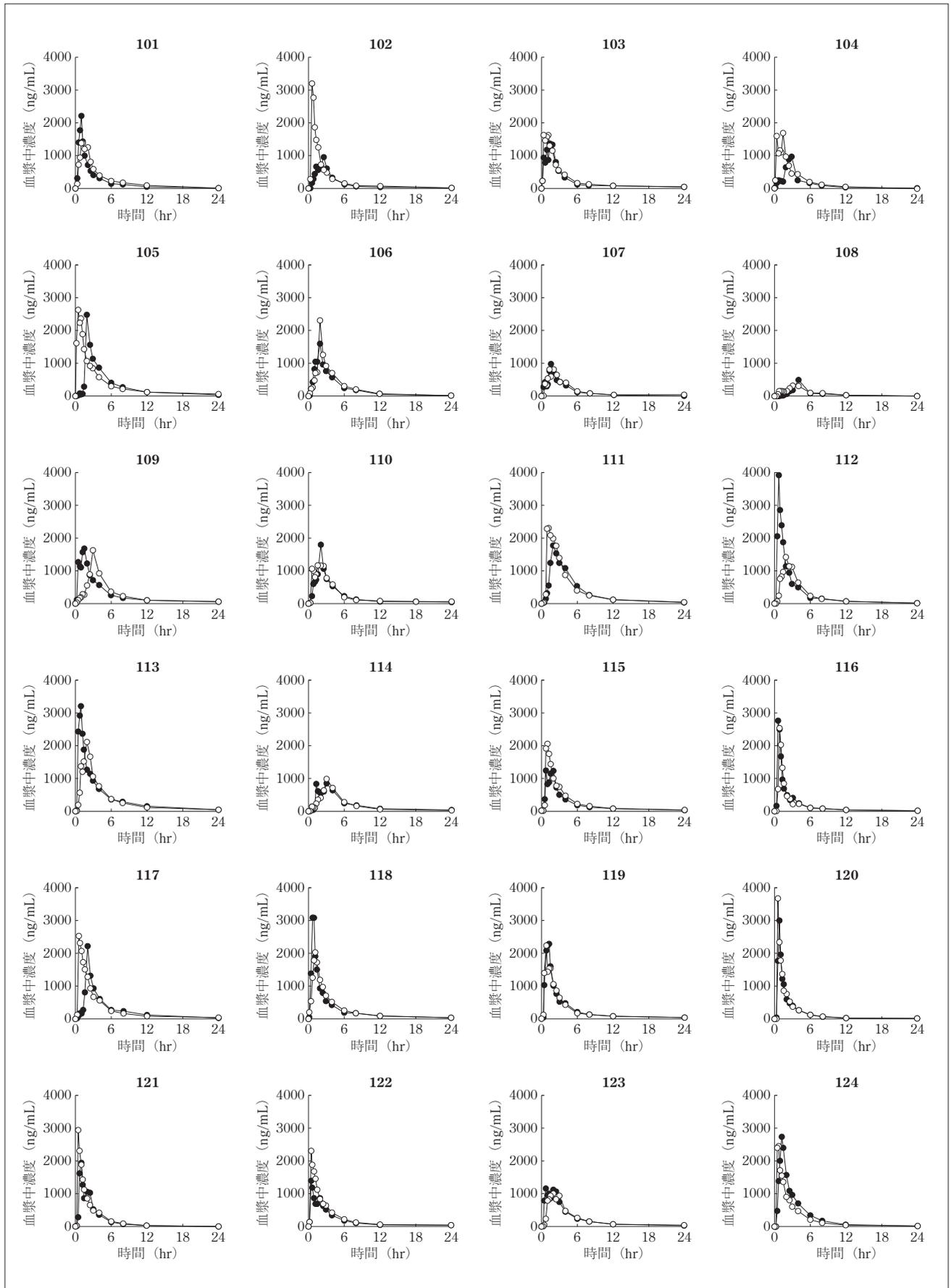


図1 試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中ポリコナゾール濃度推移
 (—○—: 試験製剤, —●—: 標準製剤)

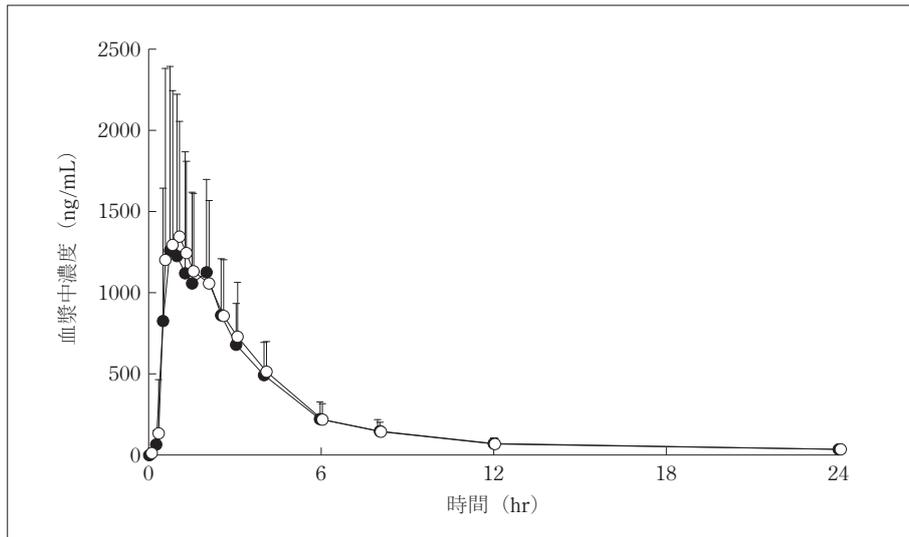


図2 試験製剤および標準製剤の血漿中ポリコナゾール平均濃度推移
(n = 24, 平均値 + 標準偏差, —○—: 試験製剤, —●—: 標準製剤)

表6 試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータ

項目	試験製剤	標準製剤
AUC ₂₄ (ng・hr/mL)	5546 ± 1566	5286 ± 1820
C _{max} (ng/mL)	1967.025 ± 796.873	1913.445 ± 881.241
t _{max} (hr)	1.354 ± 0.850	1.552 ± 0.900
t _{1/2} (hr)	6.38 ± 1.35	6.40 ± 1.75
AUC _∞ (ng・hr/mL)	5774 ± 1677	5506 ± 1907
MRT ₂₄ (hr)	4.424 ± 0.749	4.543 ± 0.800
kel (/hr)	0.1141 ± 0.0295	0.1167 ± 0.0360

n = 24, 平均値 ± 標準偏差

表7 生物学的同等性評価パラメータの対数変換値の平均値の差およびその90%信頼区間

パラメータ	AUC ₂₄	C _{max}
平均値の差	log(1.0666)	log(1.0334)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.9994) ~ log(1.1383)	log(0.8772) ~ log(1.2173)

したところ、生物学的同等性評価パラメータは生物学的同等性の判定基準に適合した。安全性においては、試験製剤および標準製剤に認められた有害事象はすべて臨床上問題はないと判断された。これらのことから、両製剤は生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できると考えた。

II. ポリコナゾール錠 50 mg 「トーフ」の生物学的同等性試験

1. 試験製剤等

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表10のロットを用いた。標準

製剤は、ブイフェンド®錠 200 mg とヒトにおける生物学的同等性が確認された表1のポリコナゾール錠 200 mg 「トーフ」とした。

2. 生物学的同等性試験の方法

ポリコナゾール錠 50 mg 「トーフ」は、含量違いガイドラインに従い、ポリコナゾール錠 200 mg 「トーフ」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した。各試験条件での溶出挙動が同等性の判定基準を満たす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。100 rpm の試験液に pH 6.8 を選択したが、pH 6.8 (50 rpm) の条件で標準製剤および試験製剤ともに 30 分以内

表8 参考パラメータの平均値の差および平均値の検定結果

パラメータ	AUC _∞	MRT ₂₄	kel	tmax
平均値の差	log (1.0644)	log (0.9751)	log (0.9906)	- 0.1275
平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S. : 有意差なし

表9 有害事象の一覧

投与薬剤	被験者番号	有害事象名	程度	重篤性	因果関係
ポリコナゾール錠 200 mg 「トローワ」	124	羞明	軽度	非重篤	関連あり

表10 試験製剤の概略

項目	試験製剤
製剤名	ポリコナゾール錠 50 mg 「トローワ」
製造元	東和薬品株式会社
ロット番号	VORI-203
成分・含量	1錠中にポリコナゾールを 50 mg 含有

表11 溶出試験条件

試験法	試験回数	回転数 (rpm)	試験液	サンプリング時間 (分)	試験液量 (mL)	試験液の温度 (°C)
パドル法	n = 12	50	pH 1.2	5, 10, 15, 30	900	37 ± 0.5
			pH 5.0			
			pH 6.8	5, 10, 15, 30, 45		
			水			

に平均 85%以上溶出したため、溶出試験は省略した。溶出試験条件を表 11 に示す。

3. 結果および考察

試験製剤および標準製剤について実施した溶出試験の溶出率 - 時間曲線を図 3 ~ 7 に、両製剤の平均溶出率および最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率の最大値、最小値を表 12 および表 13 に示した。

すべての試験条件において、試験製剤および標準製剤は明確なラグ時間を示さなかった。

pH 1.2 (50 rpm) では、標準製剤および標準製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

また、最終比較時点での試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率 ± 15% の範囲を超えるものはなかった。

pH 5.0 (50 rpm) および水 (50 rpm) では、標準製剤は 15 ~ 30 分の間に平均 85%以上溶出した。そこで、f2 関数を用いて試験製剤および標準製剤の平均溶出率を比較したところ、f2 値は 50 以上であった。また、最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率 ± 15% の範囲を超えるものはなかった。

pH 6.8 (50 rpm) では、標準製剤は 15 ~ 30 分に平均 85%以上溶出した。そこで標準製剤の平均溶出率が 60% および 85% 付近となる適当な 2 時点において試験製剤および標準製剤の平均溶出率を比較することとした。その結果、標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差はいずれの時点も ± 10% 以内であった。また、最終比較時点での試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率 ± 15% の範囲を

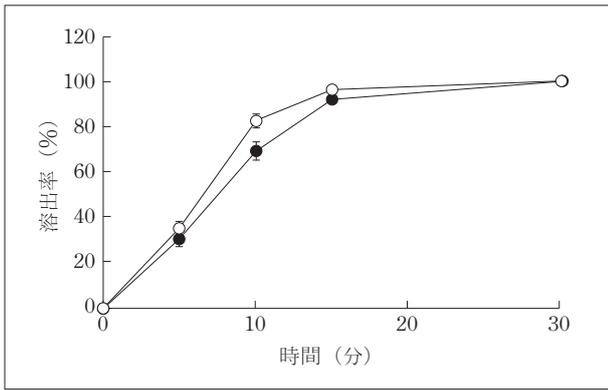


図3 pH 1.2, 50 rpm の試験製剤および標準製剤の溶出率-時間曲線 (—○—: 試験製剤 50 mg 錠, —●—: 標準製剤 200 mg 錠)

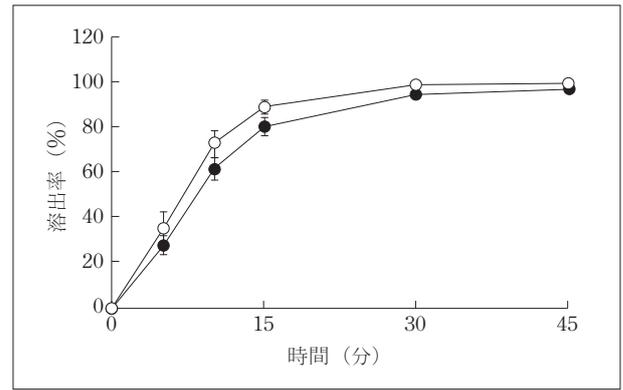


図4 pH 5.0, 50 rpm の試験製剤および標準製剤の溶出率-時間曲線 (—○—: 試験製剤 50 mg 錠, —●—: 標準製剤 200 mg 錠)

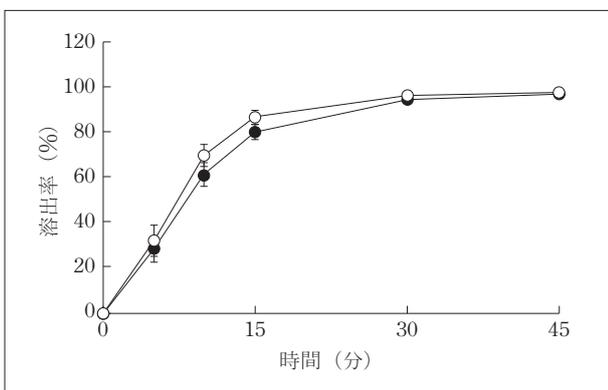


図5 pH 6.8, 50 rpm の試験製剤および標準製剤の溶出率-時間曲線 (—○—: 試験製剤 50 mg 錠, —●—: 標準製剤 200 mg 錠)

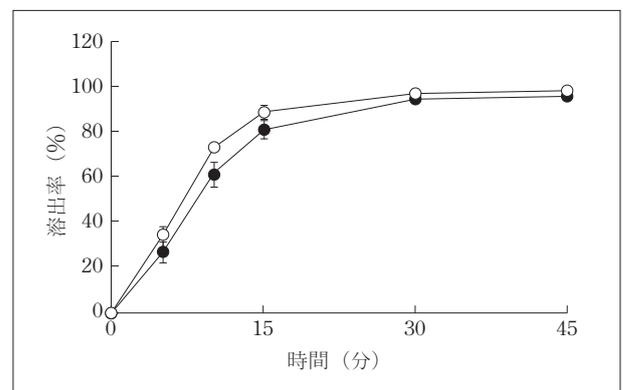


図6 水, 50 rpm の試験製剤および標準製剤の溶出率-時間曲線 (—○—: 試験製剤 50 mg 錠, —●—: 標準製剤 200 mg 錠)

超えるものはなかった。

以上より、試験製剤の平均溶出率および個々の溶出率はすべての試験条件でガイドラインの判定基準を満たしており、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

III. ま と め

ポリコナゾール錠 50 mg 「トーワ」およびポリコナゾール錠 200 mg 「トーワ」の生物学的同等性試験を実施した。

ポリコナゾール錠 200 mg 「トーワ」は、同等性試験ガイドラインに従い、ブイフェンド®錠 200 mg を標準製剤として日本人の健康成人男性志願者を対象に 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結果、生物学的同等性の判定基準に適合した。

ポリコナゾール錠 50 mg 「トーワ」は、含量違いガイドラインに従い、ブイフェンド®錠 200 mg と

生物学的同等性が確認されたポリコナゾール錠 200 mg 「トーワ」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した結果、溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

したがって、ポリコナゾール錠 50 mg 「トーワ」とブイフェンド®錠 50 mg, ポリコナゾール錠 200 mg 「トーワ」とブイフェンド®錠 200 mg は生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できると考えられた。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、薬物動態専門家として御監修を賜りました、新潟薬科大学薬学部 薬物動態学教室教授 上野和行先生に衷心より篤く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 久米 光, 山崎敏和, 阿部美知子, 他: 白血病 (MDS を含む) 剖検例における内臓真菌症の疫学—日本病理

表 12 試験製剤および標準製剤の平均溶出率

回転数 (rpm)	試験液	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)		溶出率の差 (%)	f2 値	同等性の 判定基準	判定	
			試験製剤	標準製剤					
50	pH 1.2	15	96.6	91.8	/	/	①	適合	
		pH 5.0	15	89.7					80.8
	30		98.9	95.1					
	45		100.0	97.1					
	pH 6.8	10	69.7	61.5		8.2	/		②
		15	86.8	80.1		6.7			
	水	15	89.1	81.4		/	65.8		②
		30	97.3	94.9					
		45	98.1	96.6					

平均溶出率の判定基準⁹⁾

以下に示すいずれかの基準を満たすとき適合とする。

① 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10%の範囲にある。

② 標準製剤が 15 ～ 30 分に平均 85%以上溶出する場合：

標準製剤の平均溶出率が約 60%および 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

③ 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：

以下のいずれかの基準に適合する。

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 50 以上である。

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 8%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 55 以上である。

c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 6%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 6%の範囲にある。

表 13 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率の最小値，最大値

回転数 (rpm)	試験液	最終比較 時点 (分)	i) 最小値 ～最大値 (%)	ii) 平均溶出 率の ± 15% の範囲 (%)	iii) 平均溶出 率の ± 25% の範囲 (%)	個々の溶出率の判定		同等性の 判定基準	判定
						ii) を 超えた数	iii) を 超えた数		
50	pH 1.2	15	92.1 ～ 99.1	81.6 ～ 111.6	71.6 ～ 121.6	0	0	a	適合
	pH 5.0	45	97.5 ～ 102.5	85.0 ～ 115.0	75.0 ～ 125.0	0	0		
	pH 6.8	15	80.9 ～ 91.7	71.8 ～ 101.8	61.8 ～ 111.8	0	0		
	水	45	95.6 ～ 99.5	83.1 ～ 113.1	73.1 ～ 123.1	0	0		

個々の溶出率の判定基準⁹⁾

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準を満たすとき適合とする。

a. 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 ± 15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、± 25%の範囲を超えるものがない。

b. 標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 ± 12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、± 20%の範囲を超えるものがない。

c. 標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 ± 9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、± 15%の範囲を超えるものがない。

- 剖検輯報 (1990, 1994, 1998, 2002 年版) の解析一.
Jpn J Med Mycol 47 : 15-24, 2006.
- 2) 平成 26 年度 人口動態調査 : 厚生労働省
 - 3) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 : 深在性真菌症ガイドライン作成委員会.
 - 4) ブイフェンド錠 50 mg・200 mg, 200 mg 静注用, ドライシロップ 2800 mg の医薬品インタビューフォーム (2015 年 8 月改訂 (第 14 版)) (ファイザー株式会社).
 - 5) ブイフェンド錠 50 mg, 200 mg の添付文書 [2015 年 8 月改訂 (第 15 版)] (ファイザー株式会社).
 - 6) 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 (平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号).
 - 7) 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 (平成 13 年 5 月 31 日医薬審発第 786 号).
 - 8) 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 (平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号).
 - 9) 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 (平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発第 0229 第 10 号).
 - 10) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号).
 - 11) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令 (平成 15 年 6 月 12 日厚生労働省令第 106 号).
 - 12) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令 (平成 16 年 12 月 21 日厚生労働省令第 172 号).
 - 13) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令 (平成 18 年 3 月 31 日厚生労働省令第 72 号).
 - 14) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令 (平成 20 年 2 月 29 日厚生労働省令第 24 号).
 - 15) 薬事法施行規則等の一部を改正する省令 (平成 24 年 12 月 28 日 厚生労働省令第 161 号).
 - 16) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて (平成 24 年 12 月 28 日 薬食審査発第 1228 第 7 号).
 - 17) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の一部改正等について (平成 25 年 4 月 4 日 薬食審査発第 0404 第 4 号).
 - 18) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて (平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 64 号).
 - 19) 「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」の訂正について (平成 19 年 5 月 30 日審査管理課事務連絡).
-