



テルミサルタン錠 40 mg 「日医工」 および テルミサルタン錠 80 mg 「日医工」 の 健康成人における生物学的同等性試験

渡辺 糺¹⁾ / 神谷有久理²⁾ / 大野剛史³⁾ / 福島麻友美³⁾ / 中根俊治³⁾

Bioequivalence study of TELMISARTAN TABLETS 40 mg 「NICHIIKO」 and TELMISARTAN TABLETS 80 mg 「NICHIIKO」 on healthy adults

Tadashi WATANABE¹⁾, Uguri KAMIYA²⁾, et al.

1) Watanabe Hospital 2) Kitashinyokohama internal medicine Clinic

はじめに

テルミサルタンは、胆汁排泄型 AT₁ 受容体ブロッカーであり、CYP 代謝の影響を受けず、1 日 1 回の投与で持続的な降圧作用を発揮して高血圧症の治療に用いられている。

日医工(株)が開発したテルミサルタン錠 40 mg 「日医工」(1 錠中にテルミサルタン 40 mg を含有) およびテルミサルタン錠 80 mg 「日医工」(1 錠中にテルミサルタン 80 mg を含有)(以下、「試験製剤」と略す)は、先発医薬品であるミカルディス®錠 40 mg (1 錠中にテルミサルタン 40 mg を含有) およびミカルディス®錠 80 mg (1 錠中にテルミサルタン 80 mg 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形の製剤である。

今回、テルミサルタン錠 40 mg 「日医工」とミカルディス®錠 40 mg (以下、「40 mg 製剤」と略す)、およびテルミサルタン錠 80 mg 「日医工」とミカルディス®錠 80 mg (以下、「80 mg 製剤」と略す)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⁾(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、40 mg 製剤は医療法人社団三矢会 上毛大橋クリニック 治験審査委員会、80 mg 製剤は医療法人社団快晴会 田奈整形外科・外科 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、それぞれ医療法人社団 渡辺病院および医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニックにて実施した。

I. 試験方法

1. 使用薬剤

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、40 mg 製剤および 80 mg 製剤の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 および図 2)。また、試

1) 医療法人社団 渡辺病院 2) 医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニック 3) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words: テルミサルタン, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

表1 治験薬

製 剤	40 mg 製剤		80 mg 製剤	
	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	テルミサルタン錠 40 mg 「日医工」	ミカルデイス [®] 錠 40 mg	テルミサルタン錠 80 mg 「日医工」	ミカルデイス [®] 錠 80 mg
ロット番号	TEL40T-7	489008	TEL80T-3	489004
製 造	日医工株式会社	日本ベーリンガー インゲルハイム株式会社	日医工株式会社	日本ベーリンガー インゲルハイム株式会社
成分・含量	1錠中にテルミサルタン 40 mg を含有		1錠中にテルミサルタン 80 mg を含有	

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」²⁾に従い、加速条件下（40℃、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、40 mg 製剤および80 mg 製剤のいずれについても、規格に適合した。

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切と判断された健康成人男性志願者を被験者とした。

40 mg 製剤および80 mg 製剤の各治験に参加した被験者数は、それぞれ57名および24名であった。また年齢は、20～40（平均±標準偏差：27.4±5.8）歳および20～36（26.5±4.7）歳で、体重は50.0～76.0（61.4±6.2）kg および51.6～76.2（62.2±6.7）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、10日間以上の休薬期間を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）。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150 mL とともに単回経口投与した。

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、診察、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期諸検査終了1週間までの間、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2, 24, 48 および72時間後に体温、脈拍および血圧の測定を実施し、治験薬投与前、治験薬投与72時間後に心電図検査を実施した。また、必要に応じて追加検査を実施することとした。

4) 臨床検査

治験薬投与前日、治験薬投与72時間後に、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することとした。

6. 血漿中濃度の測定

1) 測定対象および測定方法

テルミサルタンを測定対象とし、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、当該定量法の定量下限未満をN.D.とした。

2) 採血時間および採血方法

治験薬投与前、治験薬投与0.333（20 min）、

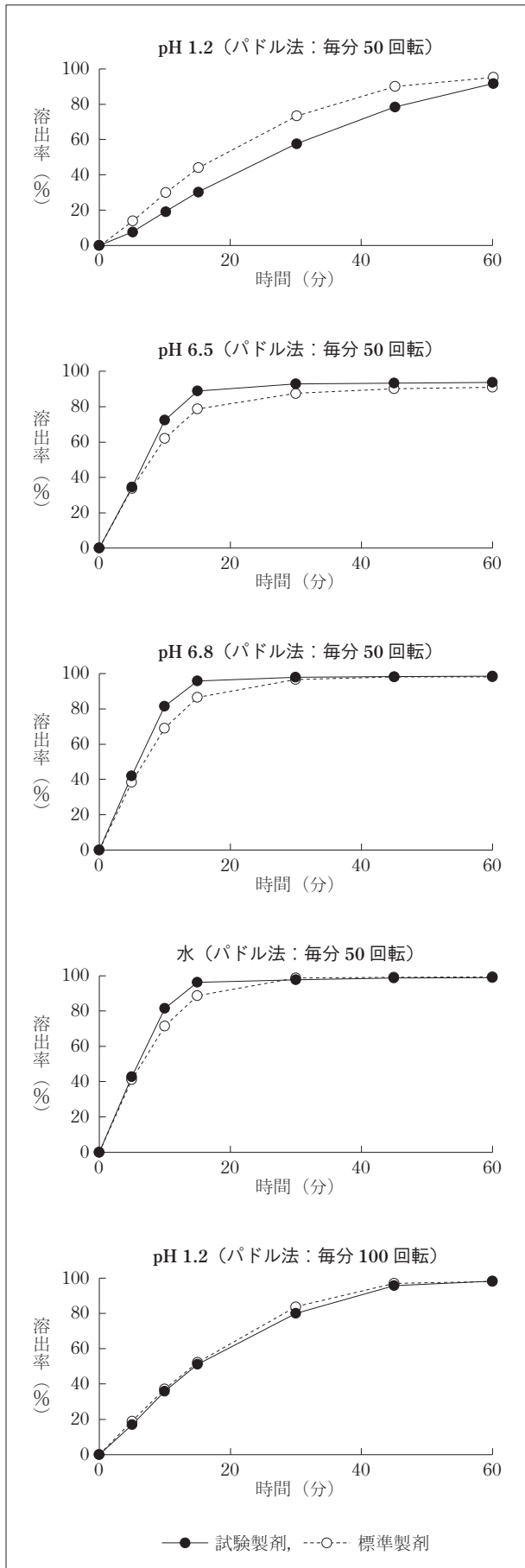


図1 40 mg 製剤 溶出試験結果

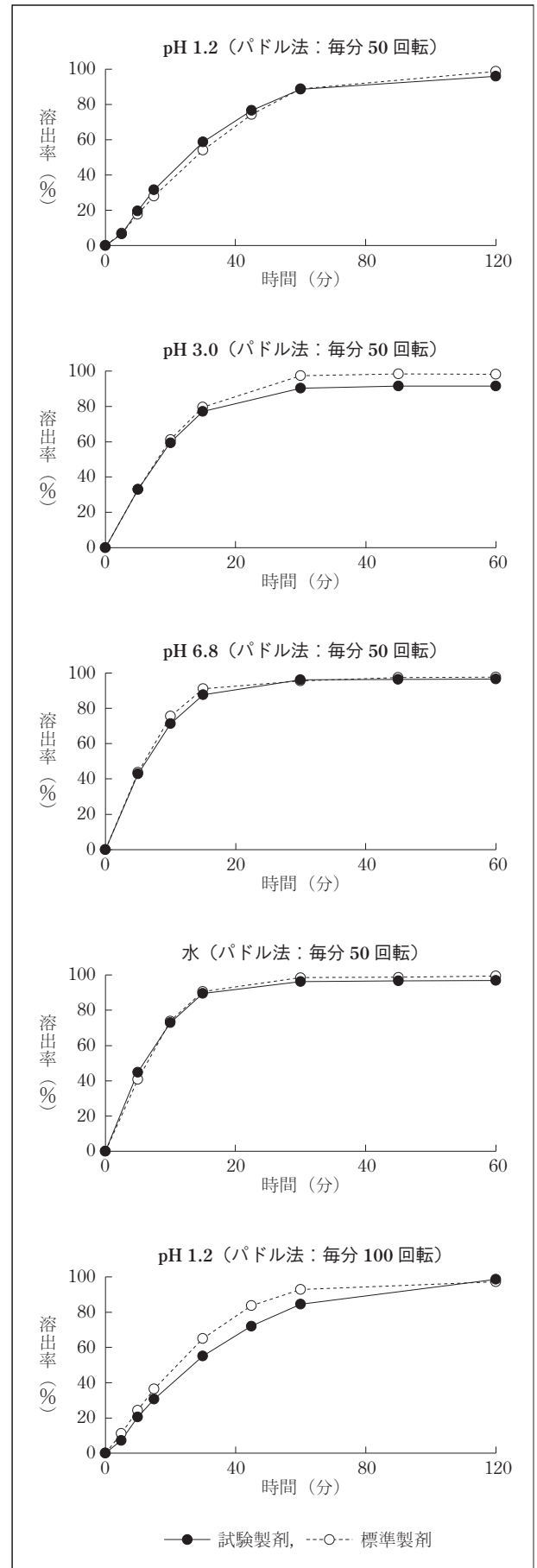


図2 80 mg 製剤 溶出試験結果

表2 治験デザイン

被験者群	第I期	休薬期間	第II期
A群 (N77-A01 ~ 12) C群 (WW08-C01 ~ 30)	試験製剤投与	10日間以上	標準製剤投与
B群 (N77-B13 ~ 24) D群 (WW08-D01 ~ 30)	標準製剤投与		試験製剤投与

表3 治験スケジュール

	経過時間 (hr)	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				入所			○	○*1	
1日目	0	○	○	常時 観察	○	○			
	0.333		○						
	0.667		○						
	1		○						
	1.5		○						
	2		○			○			
	3		○						
	4		○						○*1
	5		○						
	7.5		○						
	10								○*2
	10.5								○*3
12		○							
2日目	24		○		○			○*1	
	28							○	
	34							○*2	
	34.5							○*3	
3日目	48		○		○			○*1	
	52							○	
	58							○*2	
	58.5							○*3	
4日目	72		○		○	○	○		
				退所					

*1: 測定用採血や生理学的検査, 臨床検査, 診察終了後に食事を摂る

*2: 40 mg 製剤のみ実施

*3: 80 mg 製剤のみ実施

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, TG, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, T-Cho, BUN, Crea, CK, UA, CRP, Na, K, Cl, 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, HIV抗原・抗体

*: スクリーニング検査時のみ実施

0.667 (40 min), 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 7.5, 12, 24, 48 および 72 時間後 (計 14 時点) とし, ヘパリンナトリウム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後, 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[®]) 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. 結果および考察

1. 血漿中テルミサルタン濃度推移

1) 40 mg 製剤

治験に組み入れた 57 例のうち, 中止した 2 例を除く 55 例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中テルミサルタン濃度推移を図 3 に, 平均血漿中テルミサルタン濃度推移を図 4

に, 薬物動態パラメータを表 5 に示した。

試験製剤の血漿中テルミサルタン濃度は, 投与 2.11 \pm 1.13 時間後に $C_{max}143.8 \pm 100.3$ ng/mL に達した。標準製剤においては, 投与 1.69 \pm 0.95 時間後に $C_{max}149.7 \pm 93.0$ ng/mL に達した。また, AUC_t は試験製剤が 1282.5 ± 825.1 ng \cdot hr/mL, 標準製剤が 1256.9 ± 721.9 ng \cdot hr/mL となり, AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ 92.9 \pm 5.7% および 91.1 \pm 7.9% を示した。

2) 80 mg 製剤

治験に組み入れた 24 例すべてを解析に用いた。

個々の被験者の血漿中テルミサルタン濃度推移を図 5 に, 平均血漿中テルミサルタン濃度推移を図 6 に, 薬物動態パラメータを表 6 に示した。

試験製剤の血漿中テルミサルタン濃度は, 投与 0.92 \pm 0.39 時間後に $C_{max}918.8 \pm 507.4$ ng/mL に達した。標準製剤においては, 投与 0.97 \pm 0.44 時間後に $C_{max}1036.7 \pm 703.0$ ng/mL に達した。また, AUC_t は試験製剤が 3136.2 ± 1534.7 ng \cdot hr/mL, 標準製剤が 3178.9 ± 1608.3 ng \cdot hr/mL となり, AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ 90.5 \pm 7.9% および 91.8 \pm 7.9% を示した。

2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表 7 に示した。

40 mg 製剤および 80 mg 製剤において, 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% 信頼区間はいずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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, 分散分析の結果, いずれ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。

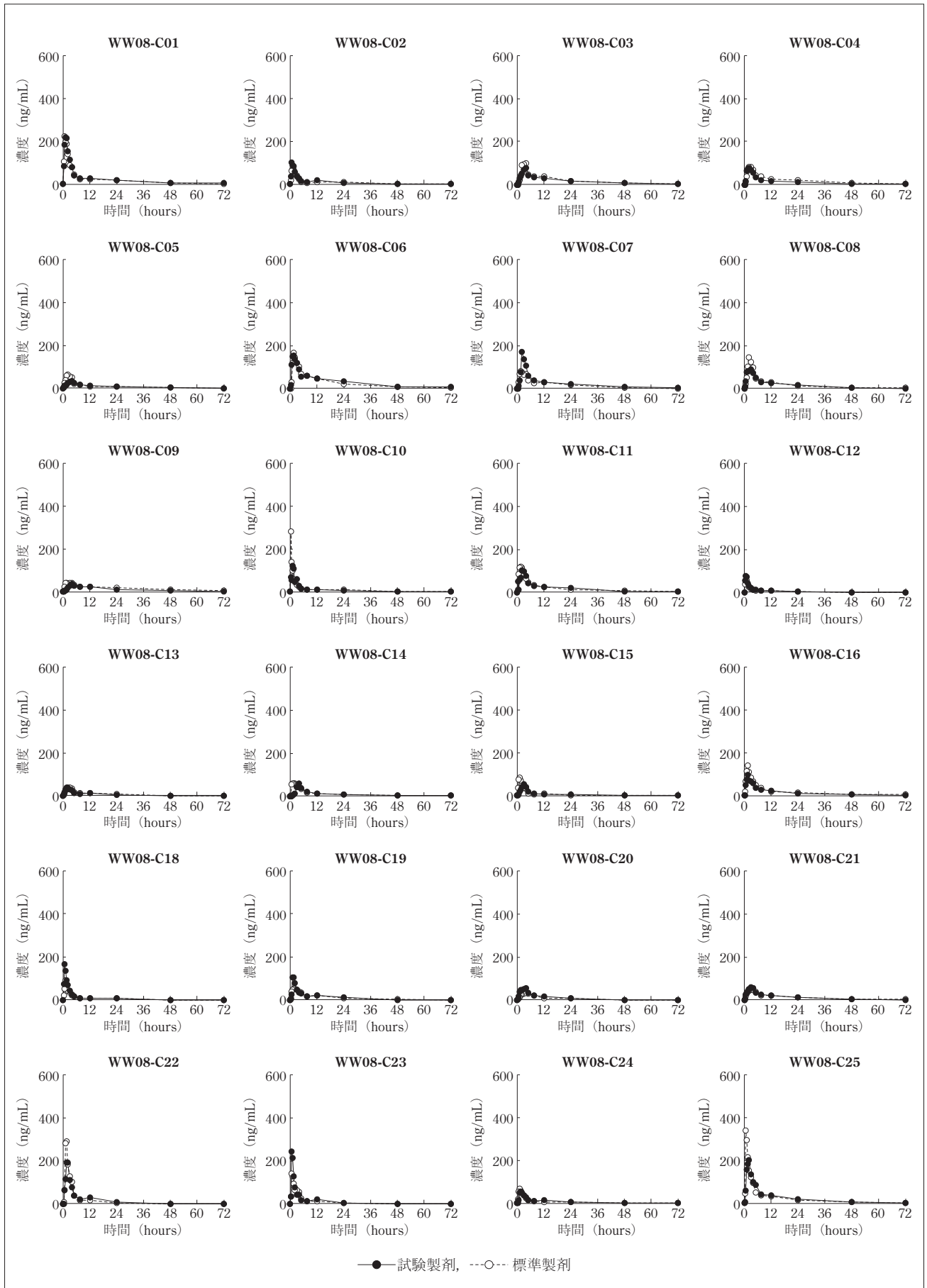


図 3-1 個々の被験者の血漿中テルミサルタン濃度推移 (40 mg 製剤)

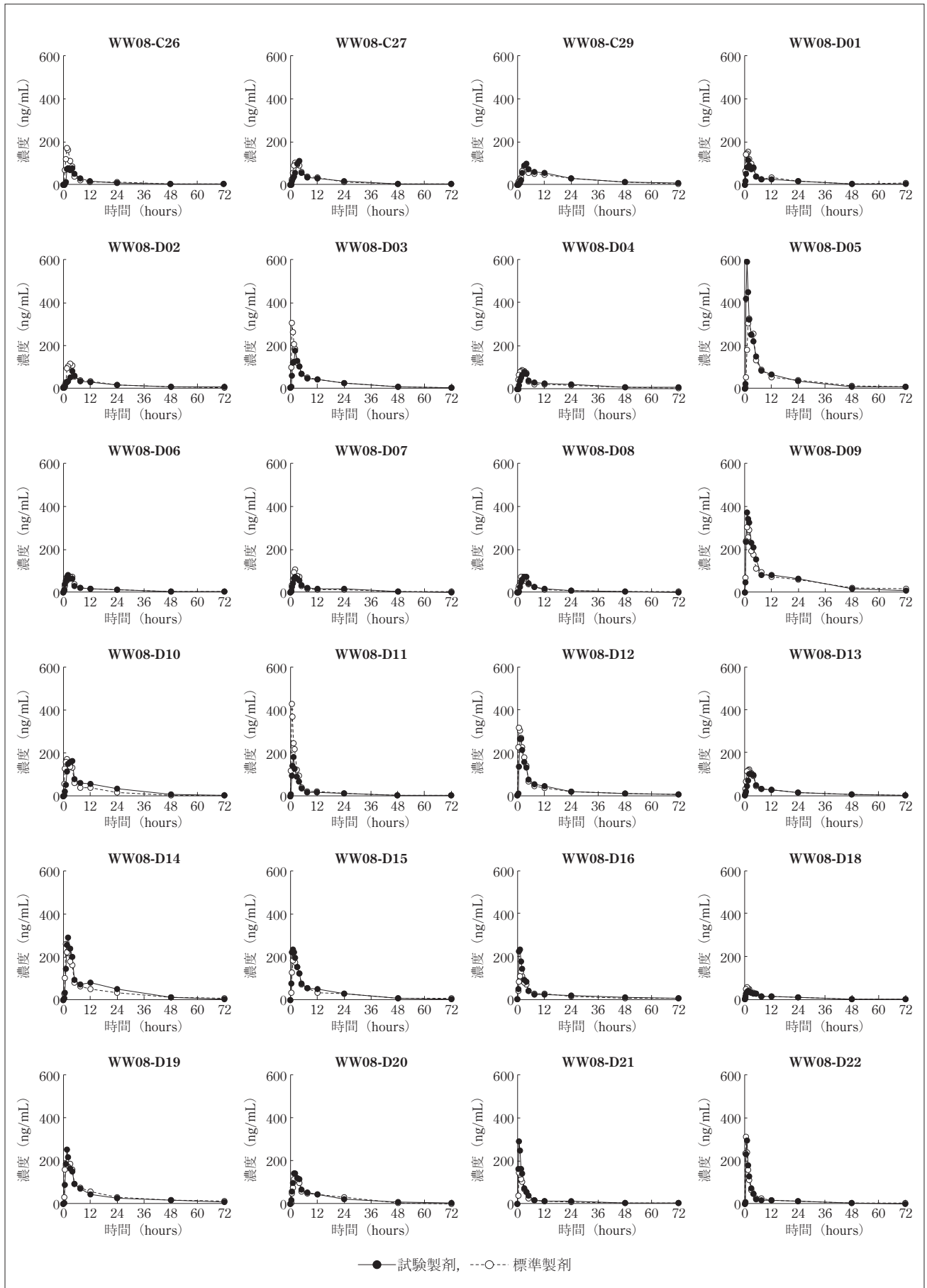


図3-2 個々の被験者の血漿中テルミサルタン濃度推移〈40 mg 製剤〉

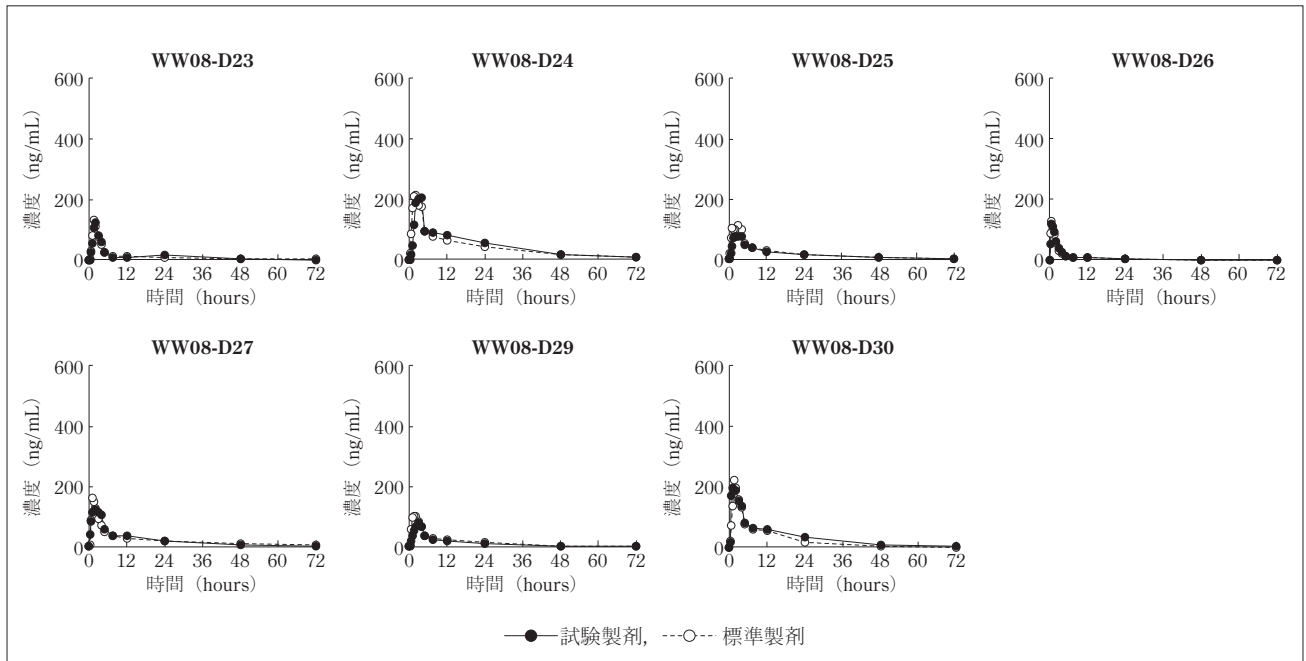


図3-3 個々の被験者の血漿中テルミサルタン濃度推移〈40 mg 製剤〉

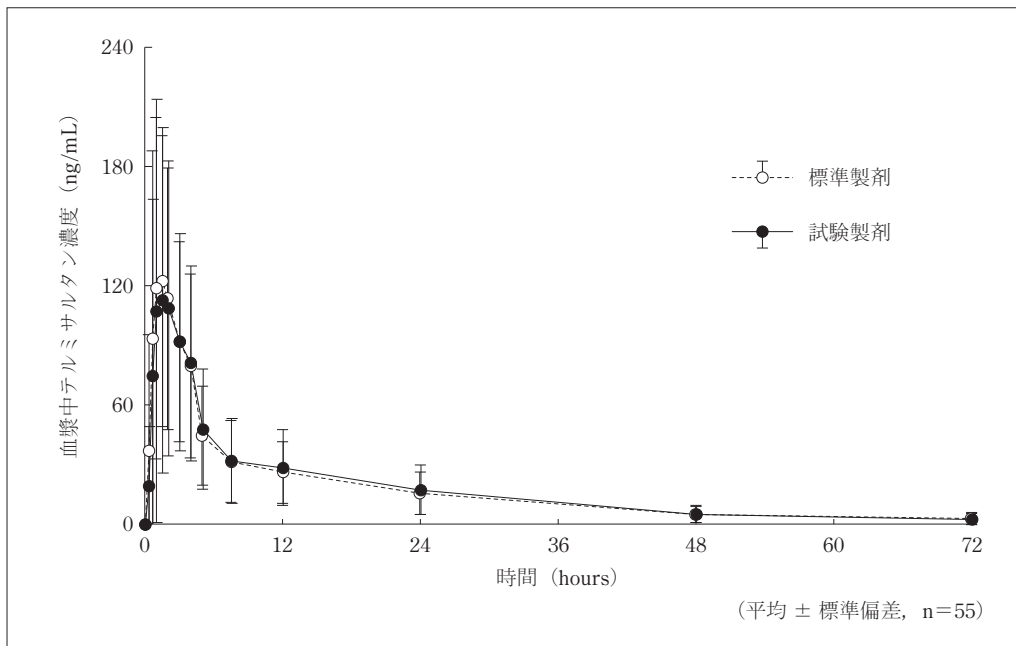


図4 平均血漿中テルミサルタン濃度〈40 mg 製剤〉

表5 薬物動態パラメータ〈40 mg 製剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	143.8 ± 100.3	149.7 ± 93.0
AUC_t (ng·hr/mL)	1282.5 ± 825.1	1256.9 ± 721.9
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	1376.4 ± 870.3	1376.4 ± 800.2
t_{max} (hr)	2.11 ± 1.13	1.69 ± 0.95
$t_{1/2}$ (hr)	17.9 ± 5.7	20.4 ± 8.9
MRT (hr)	15.3 ± 3.6	15.1 ± 3.6

(平均 ± 標準偏差, n = 55)

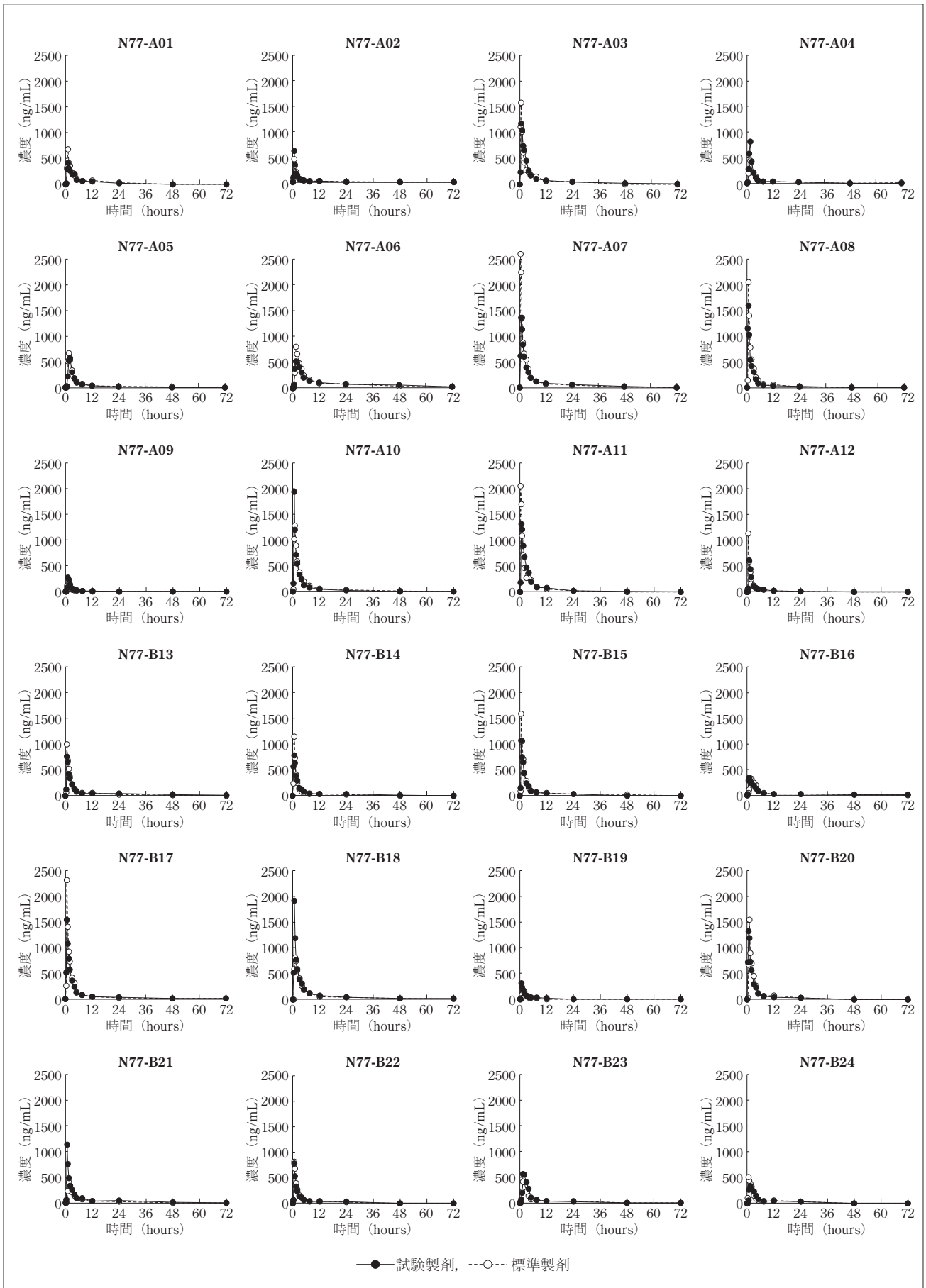


図5 個々の被験者の血漿中テルミサルタン濃度推移 (80 mg 製剤)

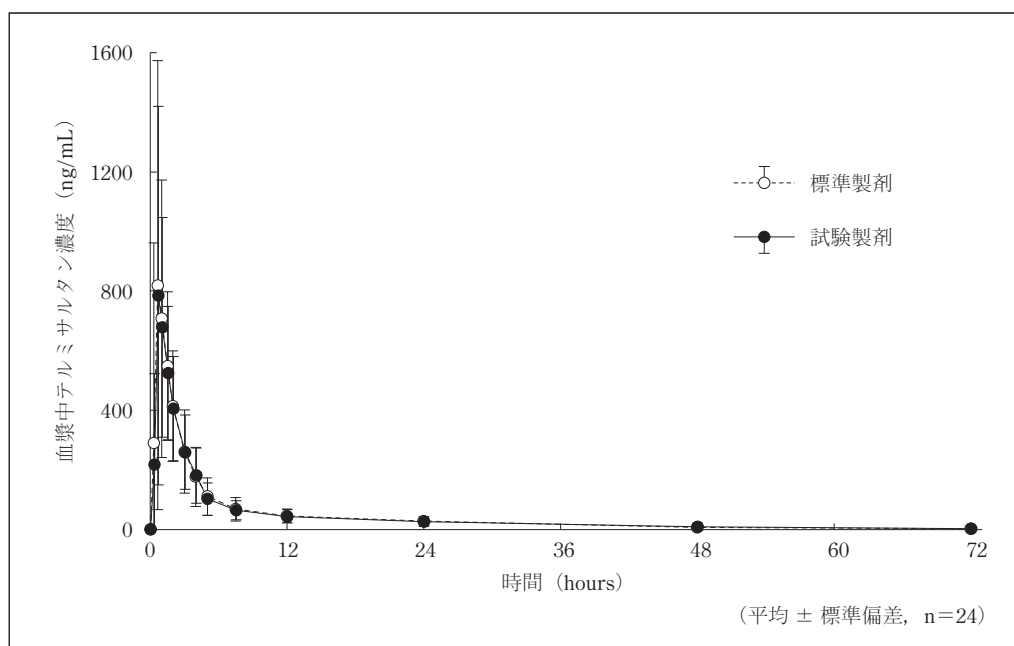


図6 平均血漿中テルミサルタン濃度推移〈80 mg 製剤〉

表6 薬物動態パラメータ〈80 mg 製剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	918.8 ± 507.4	1036.7 ± 703.0
AUC_t (ng·hr/mL)	3136.2 ± 1534.7	3178.9 ± 1608.3
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	3486.2 ± 1717.8	3430.2 ± 1663.0
t_{max} (hr)	0.92 ± 0.39	0.97 ± 0.44
$t_{1/2}$ (hr)	19.9 ± 11.6	16.7 ± 9.6
MRT (hr)	10.0 ± 4.7	9.4 ± 3.8

(平均 ± 標準偏差, n = 24)

表7 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
40 mg 製剤	C_{max}	log (0.9436)	log (0.8632) ~ log (1.0315)
	AUC_t	log (0.9951)	log (0.9551) ~ log (1.0367)
80 mg 製剤	C_{max}	log (0.9851)	log (0.8220) ~ log (1.1805)
	AUC_t	log (1.0268)	log (0.9391) ~ log (1.1227)

3. 安全性の評価

1) 40 mg 製剤

治験薬投与された57例中2例に2件の有害事象を認め、いずれも治験薬との関連が否定できなかった。その内訳は試験製剤においてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が1例(1件)、標準製剤において血中クレアチンホスホキナーゼ増加が1例(1件)であった。いずれの事象も軽度で回復して

おり、安全性に特に問題はなかった。

2) 80 mg 製剤

治験薬投与された24例中1例に2件の有害事象を認めたが、いずれも治験薬との関連が否定された。いずれの事象も軽度で回復しており、安全性に特に問題はなかった。

結 論

テルミサルタン錠 40 mg 「日医工」とミカルディス[®]錠 40 mg およびテルミサルタン錠 80 mg 「日医工」とミカルディス[®]錠 80 mg との生物学的同等性を検証した。その結果、40 mg 製剤および 80 mg 製剤の C_{max} および AUC_t の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間はいずれも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)製テルミサルタン錠 40 mg 「日医工」と日本ベーリンガーインゲルハイム(株)製ミカルディス[®]錠 40 mg, および日医工(株)製テルミサルタン錠 80 mg 「日医工」と日本ベーリンガーインゲルハイム(株)製ミカルディス[®]錠 80 mg 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。

なお、テルミサルタン錠 40 mg 「日医工」と同一剤形の製剤であり、同一有効成分を含有するテルミサルタン錠 20 mg 「日医工」については、「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」¹⁾ に従いテルミサルタン錠 40 mg 「日医工」を標準製剤として実施した溶出試験において、両製剤の溶出挙動が同等であったことより、テルミサルタン錠 20 mg 「日医工」は、テルミサルタン錠 40 mg 「日医工」と生物学的に同等であるとみなされた。

文 献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (医薬審第 0229 号第 10 号 平成 24 年 2 月 29 日)
- 2) 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)