



テルミサルタン錠 20 mg 「杏林」、 テルミサルタン錠 40 mg 「杏林」 及び テルミサルタン錠 80 mg 「杏林」 の 生物学的同等性試験

高野和彦¹⁾ / 井窪万里子²⁾ / 前川茂治³⁾ / 後藤大樹³⁾ /
渡部浩史³⁾ / 惣田克子³⁾ / 乗安浩克³⁾

Bioequivalence Studies of Telmisartan 20 mg Tablets 「KYORIN」 , Telmisartan 40 mg Tablets 「KYORIN」 and Telmisartan 80 mg Tablets 「KYORIN」

Kazuhiko TAKANO M.D.¹⁾ / Mariko IKUBO M.D., Ph.D.²⁾ / Shigeharu MAEKAWA³⁾ / Daiki GOTOU³⁾ /
Hiroshi WATABE³⁾ / Katsuko SOUDA³⁾ / Hirokatsu NORIYASU³⁾

1) Utsukushigaoka Hospital (Principal Investigator)

2) Nanto Municipal Hospital, Internal Medicine (Medical Monitor)

3) Kyorin Rimedia Co., Ltd. Pharmaceutical Development Center

緒 言

テルミサルタンは、24 時間にわたり持続的な降圧作用を示すアンジオテンシン II (A II) 受容体拮抗薬であり、日本では 2002 年 10 月に「高血圧症」を適応とした 1 日 1 回投与の降圧薬として、カプセル剤が承認された。その後、服薬コンプライアンスの向上を目的として、カプセル剤から錠剤へと剤形変更し、現在、臨床においてミカルディス®錠 20

mg、ミカルディス®錠 40 mg、ミカルディス®錠 80 mg として汎用されている製剤である¹⁾。

テルミサルタン錠 20 mg 「杏林」、テルミサルタン錠 40 mg 「杏林」 及びテルミサルタン錠 80 mg 「杏林」 は、1 錠中にそれぞれテルミサルタンを 20 mg、40 mg 及び 80 mg 含有する錠剤であり、先発医薬品であるミカルディス®錠 20 mg、ミカルディス®錠 40 mg 及びミカルディス®錠 80 mg と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医

表 1 治験薬 (40 mg 錠及び 80 mg 錠)

| | 試験製剤 | 標準製剤 |
|---------|---------------------|---------------------|
| 40 mg 錠 | テルミサルタン錠 40 mg 「杏林」 | ミカルディス®錠 40 mg |
| 80 mg 錠 | テルミサルタン錠 80 mg 「杏林」 | ミカルディス®錠 80 mg |
| (製造会社) | キョーリンリメディオ株式会社 | 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 |

1) 医療法人北武会 美しが丘病院 (治験責任医師) 2) 南砺市民病院 内科 (医学専門家)

3) キョーリンリメディオ株式会社 製剤開発センター

キーワード: テルミサルタン, テルミサルタン錠, 生物学的同等性, 血漿中濃度, ジェネリック医薬品

表2 溶出試験条件及び溶出類似性の判定結果 (40 mg錠及び80 mg錠)

| 製剤 | 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定時点 (分) | 溶出類似性の判定* | 総合判定 |
|--------------------|-----------|-------------------------------|----------|-----------|------|
| 40 mg錠 | 50 | ① 溶出試験第1液 (pH 1.2) | 30, 120 | 適合 | 類似 |
| | | ② 薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH 3.0) | 10, 15 | 適合 | |
| ③ 溶出試験第2液 (pH 6.8) | | 10, 15 | 適合 | | |
| ④ 水 | | 10, 15 | 適合 | | |
| | 100 | ⑤ 溶出試験第1液 (pH 1.2) | 15, 45 | 適合 | |
| 80 mg錠 | 50 | ① 溶出試験第1液 (pH 1.2) | 30, 90 | 適合 | 類似 |
| | | ② 薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH 3.0) | 15, 30 | 適合 | |
| ③ 溶出試験第2液 (pH 6.8) | | 15, 30 | 適合 | | |
| ④ 水 | | 10, 15 | 適合 | | |
| | 100 | ⑤ 溶出試験第1液 (pH 1.2) | 15, 60 | 適合 | |

〈溶出類似性の判定基準〉試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が42以上である。

薬品として、キョーリンリメディオ株式会社で開発された。

上記開発製剤の生物学的同等性を検証するにあたり、テルミサルタン錠40 mg「杏林」及びテルミサルタン錠80 mg「杏林」の生物学的同等性試験を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾ (以下、後発医薬品ガイドライン) に従い、ミカルディス[®]錠40 mg、ミカルディス[®]錠80 mgを標準製剤として日本人健康成人男性志願者を対象に実施した。

また、テルミサルタン錠20 mg「杏林」は、健康人による生物学的同等性が確認されたテルミサルタン錠40 mg「杏林」を標準製剤とし、「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」³⁾ (以下、含量違いガイドライン) に従い、溶出試験により生物学的同等性を評価した。

I. テルミサルタン錠40 mg「杏林」及びテルミサルタン錠80 mg「杏林」の生物学的同等性試験

1. 治験薬

治験薬を表1に示した。試験製剤には実生産ロットの1/10以上のスケールで製造されたテルミサルタン錠40 mg「杏林」及びテルミサルタン錠80 mg「杏林」を用いた。標準製剤には既に有効性及び安全性が確立した製剤であるミカルディス[®]錠40 mg及びミカルディス[®]錠80 mgの3ロットについて、後発医薬品ガイドラインに従った溶出試験を行い、

それぞれ中間の溶出性を示したロットを用いた。また、表2に示す試験条件で溶出試験を行った結果、各治験薬の溶出挙動はすべての試験条件において基準に適合し、試験製剤と標準製剤は「類似」と判定した。各溶出試験条件下における平均溶出曲線を図1及び図2に示した。

2. 試験方法

本治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」⁴⁾ に則り、医療法人北武会 美しが丘病院 治験審査委員会 (IRB) で承認を受けた治験実施計画書を遵守して、40 mg錠は2014年5月～6月に、80 mg錠は2015年3月～4月に医療法人北武会 美しが丘病院において実施した。

1) 被験者

試験開始前4週間以内にスクリーニング検査を行い、現疾患がなく、薬剤に対するアレルギー等の特異体質及び薬物動態に影響を及ぼすと考えられる内臓疾患の既往歴や外科手術歴がない等の基準を満たした20歳以上45歳以下の日本人健康成人男性志願者の中から、治験責任医師により治験参加が適格と判断された者を選択した。被験者には、あらかじめ治験の目的、試験方法、予想される危険性等について十分な説明を行い、文書による同意を得た。

2) 治験デザイン及び投与方法

各試験の治験デザインは2剤2期の非盲検クロスオーバー法とし、被験者の割り付け順に10時間以上の絶食後に、治験薬のいずれか1錠を水200 mLとともに服用し、治験薬投与後4時間までは絶

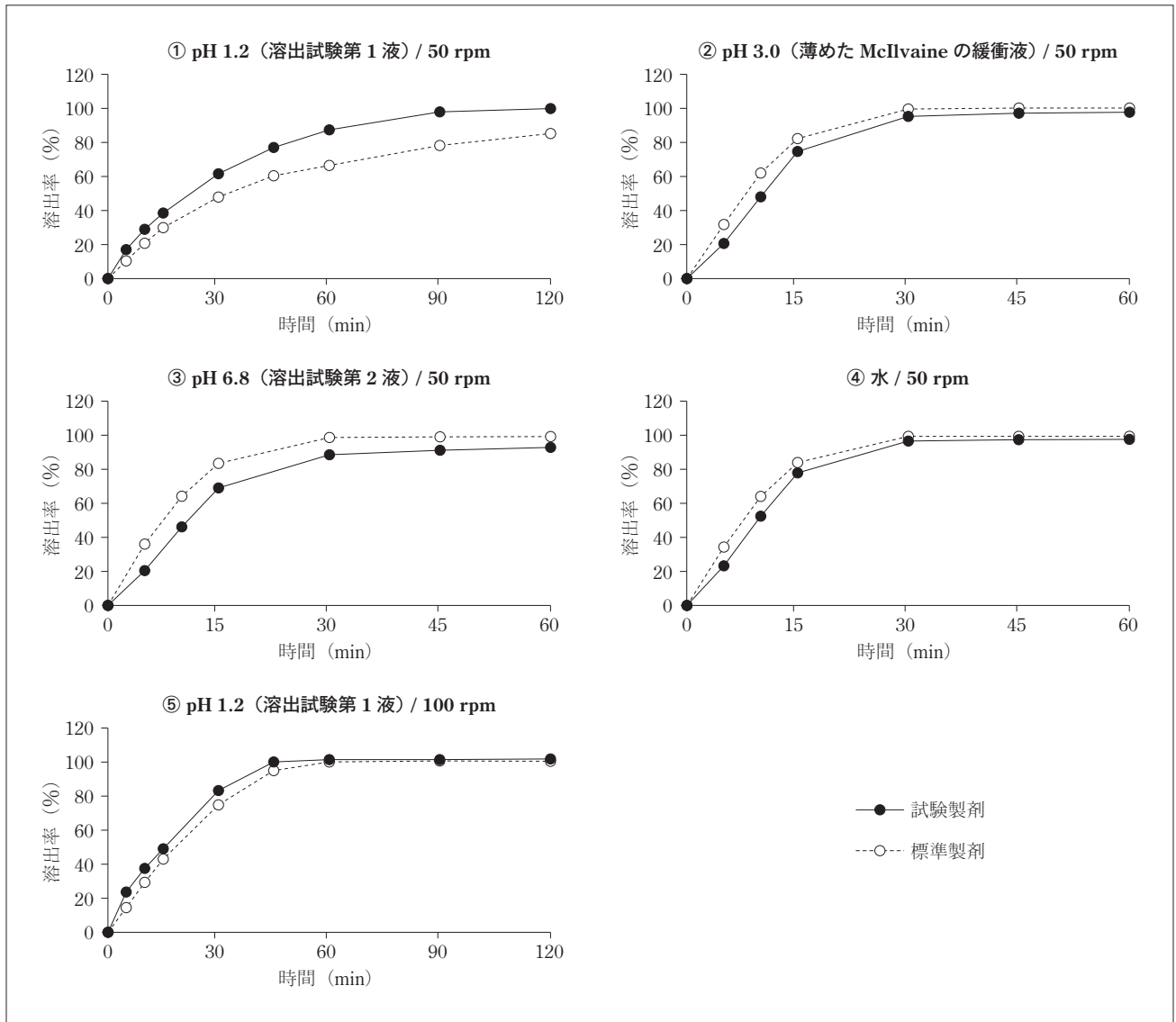


図1 各溶出試験条件下における12ベッセルの平均溶出曲線 (40 mg 錠)

食とした。

なお、40 mg 錠の休薬期間は第I期治験薬投与日から10日間以上、80 mg 錠では第I期治験薬投与日から14日間以上で実施した (表3)。

3) 被験者の管理

各被験者には第I期治験薬投与日1週間前から第II期治験薬投与後72時間 (退所日) までの治験期間中、治験薬以外の薬剤の使用を原則として禁止した。その他、薬物動態に影響する可能性の排除並びに安全性を確保するため、治験期間中は飲食物・嗜好品の摂取や行動及び運動などに制限を設けた。

4) 観察・検査項目及び治験スケジュール

各試験の第I期、第II期共に治験スケジュール (表4) に従い、表5に示す観察及び検査項目を実

施した。治験期間中に自覚症状・他覚所見が発現した場合、随時、治験責任医師等が確認することとした。

5) 採血時点及び採血方法

各試験の採血時点は、40 mg 錠は投与前、投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48及び72時間の計12点、80 mg 錠は投与前、投与後0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 10, 24, 48及び72時間の計13点とした。被験者の前腕部皮静脈よりヘパリンナトリウム入りの真空採血管を使用し、治験スケジュールに従って5 mLずつ採血した。なお、治験薬投与後4時間まではベッドサイドで採血した。採取した血液は、直ちに氷水中で冷却の上、4°C, 3,000 rpm, 10分間遠心分離し、ポリプロピレン製

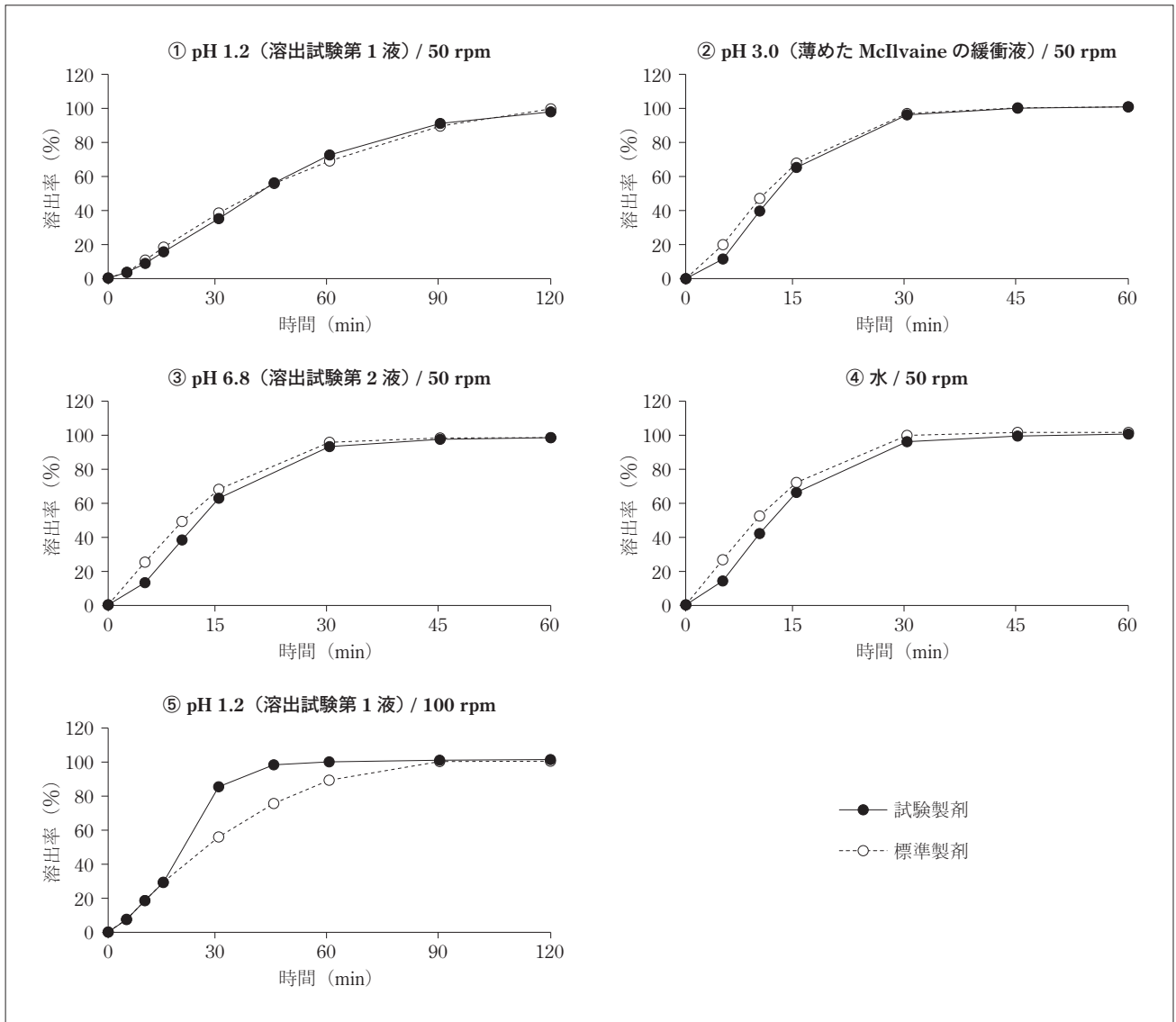


図2 各溶出試験条件下における12ベッセルの平均溶出曲線(80mg錠)

表3 治験デザイン(40mg錠及び80mg錠)

| 投与製剤 | 被験者数 | 第I期 | 休業期間 | 第II期 |
|---------|------|------|---------|------|
| 40 mg 錠 | 60 例 | 標準製剤 | 10 日間以上 | 試験製剤 |
| | | 試験製剤 | | 標準製剤 |
| 80 mg 錠 | 36 例 | 標準製剤 | 14 日間以上 | 試験製剤 |
| | | 試験製剤 | | 標準製剤 |

の保存容器に血漿を分取して、測定時まで遮光下、 -20°C 以下で凍結保存した。

6) 血漿中薬物濃度の測定方法

測定は、血漿中テルミサルタン(未変化体)濃度を対象とし、あらかじめバリデートされた定量法(LC-MS/MS法、定量下限1 ng/mL)によりキョー

リンリメディオ株式会社において実施した。

なお、定量下限未満はBLQ(0 ng/mL)として取り扱った。当該試験における定量値の再現性確認のため、ISR(Incurred Samples Reanalysis)⁵⁾を行った。

表4 治験スケジュール (40 mg錠及び80 mg錠)

| 時 期 | 経過 時間 | 投薬 | 食事 | 起床 就寝 | 観察・検査項目 | | | | | | | 測定用 採血 | | | |
|--------------|----------|-------|----|----------|------------------|----|------------------|-----------|-----|-----------------|-------|-----------|---|---|--|
| | | | | | 自覚 症状 | 診察 | 体温 | 脈拍・ 血圧 | 心電図 | 臨床検査 (採尿・採血) | 40 mg | 80 mg | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| 前日 | ～19:00 | 入所 | | | | | | | | | ○ | | | | |
| | 19:00 | | | ○ | | | | | | | | | | | |
| | ～23:00 | | | | ○ | | | | | | | | | | |
| 1日目 (投薬日) | 6:00～ | | | ○ | 常 時 観 察 | ○ | ○ | ○ | ○ | | | ○ | ○ | | |
| | 9:00 | 0 | ○ | | | | | | | | | | | | |
| | 9:15 | 0.25 | | | | | | | | | | | | ○ | |
| | 9:30 | 0.5 | | | | | | | | | | ○ | ○ | | |
| | 10:00 | 1 | | | | | | | | | | ○ | ○ | | |
| | 10:30 | 1.5 | | | | | | | | | | | | ○ | |
| | 11:00 | 2 | | | | | | | | | | ○ | ○ | | |
| | 12:00 | 3 | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | ○ | ○ | |
| | 13:00 | 4 | | ○ | | | | | | | | | ○ | ○ | |
| | 15:00 | 6 | | | | | | | | | | | ○ | ○ | |
| | 17:00 | 8 | | | | | | | | | | | ○ | | |
| | 19:00 | 10 | | ○ | | | | | | | | | | ○ | |
| | 21:00 | 12 | | | | | | | | | | | ○ | | |
| | ～23:00 | | | | | ○ | | | | | | | | | |
| | 2日目 | ～8:00 | | | | ○ | 常 時 観 察 | | | | | | | | |
| 9:00 | | 24 | ○ | | | | | | | | | ○ | ○ | | |
| ～ | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13:00 | | | ○ | | | | | | | | | | | | |
| ～ | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19:00 | | | ○ | | | | | | | | | | | | |
| ～23:00 | | | | ○ | | | | | | | | | | | |
| 3日目 | ～8:00 | | | ○ | 常 時 観 察 | | | | | | | | | | |
| | 9:00 | 48 | ○ | | | | | | | | | ○ | ○ | | |
| | ～ | | | | | | | | | | | | | | |
| | 13:00 | | ○ | | | | | | | | | | | | |
| | ～ | | | | | | | | | | | | | | |
| | 19:00 | | ○ | | | | | | | | | | | | |
| ～23:00 | | | | ○ | | | | | | | | | | | |
| 4日目 | ～8:00 | | | ○ | 常 時 観 察 | | | | | | | | | | |
| | 9:00 | 72 | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| | ～ | | | | | | | | | | | | | | |
| | 13:00 | | ○ | | | | | | | | | | | | |
| 13:00以降 | 退所 | | | | | | | | | | | | | | |

表5 観察及び検査項目

| | |
|---------------------|---|
| 診 察 | 内科的診察（聴打診，視診，触診など），問診（現在の一般状態，アレルギーを含む既往歴 [*] ，飲酒・喫煙の有無など [*] ） |
| 身体所見 [*] | 身長，体重，BMI |
| バイタルサイン | 血圧・脈拍数（座位），体温（腋窩） |
| 心電図検査 | 標準12誘導心電図（安静時） |
| 血液学的検査 | 白血球数（WBC），赤血球数（RBC），血色素量（Hb），ヘマトクリット値（Ht），血小板数（PLT），末梢血液像〔好塩基球（Baso），好酸球（Eosino），好中球（Neutro），リンパ球（Lympho），単球（Mono）〕 |
| 血液生化学的検査 | 総蛋白（TP），アルブミン（Alb），総ビリルビン（T-Bil），直接ビリルビン（D-Bil），AST（GOT），ALT（GPT），ALP（AL-P），LDH（LD）， γ -GTP，CK（CPK），血糖（Glu），総コレステロール（T-Cho），中性脂肪（TG），尿酸（UA），尿素窒素（BUN），クレアチニン（Cre），ナトリウム（Na），クロール（Cl），カリウム（K） |
| 尿検査 | 定性（蛋白，糖，ウロビリノーゲン，ビリルビン，ケトン体，潜血），pH |
| 免疫学的検査 [*] | HBs抗原，HCV抗体，梅毒血清反応（TPHA/RPR），HIV抗原・抗体 |

^{*}：スクリーニング検査時のみ実施

表6 被験者背景（スクリーニング検査時）

| 投与製剤 | 被験者数 | 範 囲（平均値±S.D.） | | | |
|---------|------|-------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | 年齢（歳） | 身長（cm） | 体重（kg） | BMI（kg/m ² ） |
| 40 mg 錠 | 60 例 | 20～45 (28±6.8) | 161.6～183.1 (171.4±4.92) | 49.9～82.0 (61.9±6.61) | 18.5～24.6 (21.0±1.72) |
| 80 mg 錠 | 36 例 | 20～45 (30±7.2) | 161.5～183.0 (172.1±5.5) | 52.2～76.5 (63.9±6.25) | 18.5～24.9 (21.5±1.76) |

7) 統計解析

治験薬投与後の薬物動態パラメータ〔 C_{max} ， AUC_{0-72} ， $AUC_{0-\infty}$ ， t_{max} ， $t_{1/2}$ ， k_{el} ， MRT_{0-72} 及び $AUC_{0-72}/AUC_{0-\infty}$ （%）〕を求め，生物学的同等性の評価パラメータである C_{max} 及び AUC_{0-72} の対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。評価パラメータと参考パラメータである $AUC_{0-\infty}$ ， MRT_{0-72} ，及び k_{el} の対数値，並びに t_{max} の未変換値について分散分析を行い，「製剤」を変動要因として分散比を有意水準5%で検定した。また， $AUC_{0-72}/AUC_{0-\infty}$ 及び t_{max} の値から，採血時点及び休薬期間の妥当性を検討した。なお，薬物動態パラメータの算出及び統計解析には「BESTS Ver.5.0.0」〔株式会社 CAC エクシケア（現：株式会社 CAC クロア）〕を用いた。

8) 生物学的同等性の評価

後発医薬品ガイドラインに従い，試験製剤と標準製剤の血漿中テルミサルタン濃度の C_{max} 及び

AUC_{0-72} を生物学的同等性の評価パラメータとし， C_{max} 及び AUC_{0-72} の対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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。

上記の判定で適合しない場合でも，試験製剤と標準製剤の C_{max} 及び AUC_{0-72} の対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲にあり，後発医薬品ガイドラインに従った溶出試験において，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た場合には生物学的に同等と判定した。ただし，本試験の総被験者数が20名（1群10名）以上となる場合に限ることとした。

9) 安全性の評価

治験薬が投与された全被験者を安全性評価の対象とし，治験薬投与後に自覚症状または他覚所見の発現が認められた場合，もしくは生理学的検査値，心

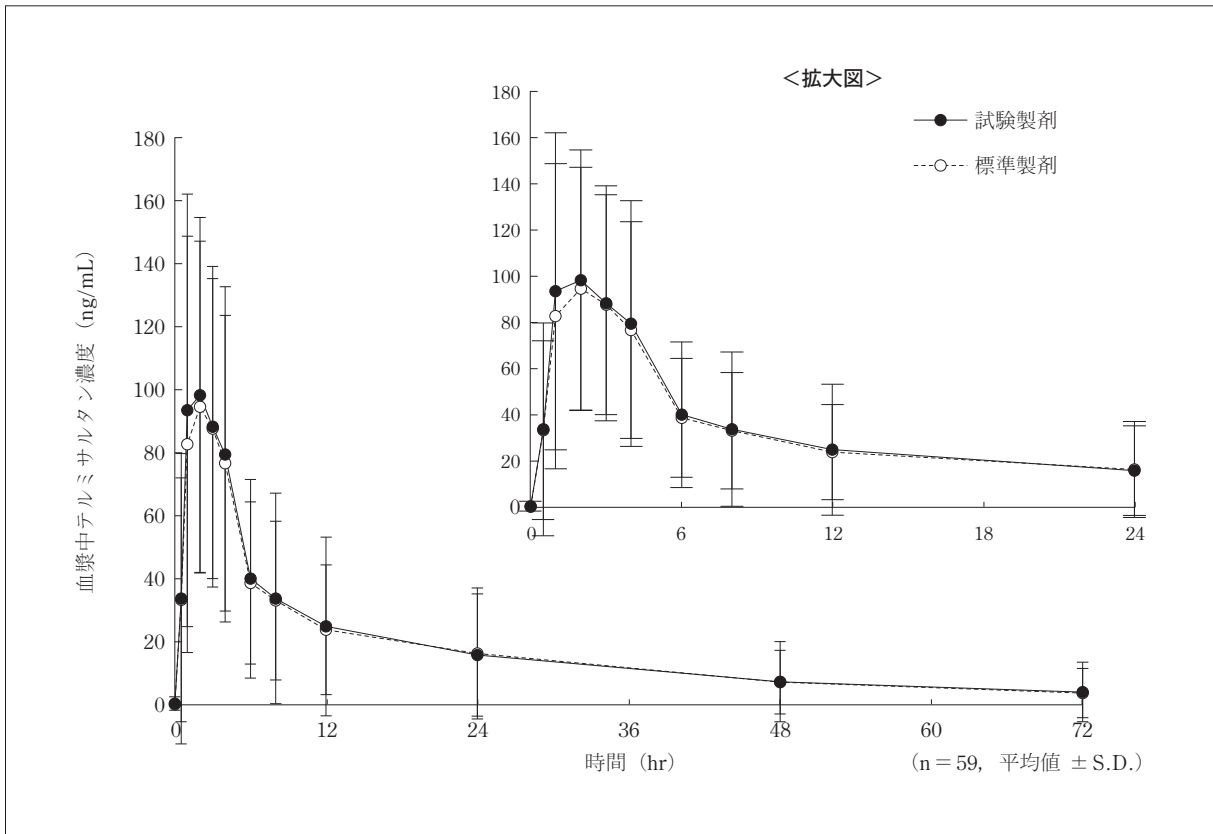


図3 平均血漿中テルミサルタン濃度推移 (40 mg 錠)

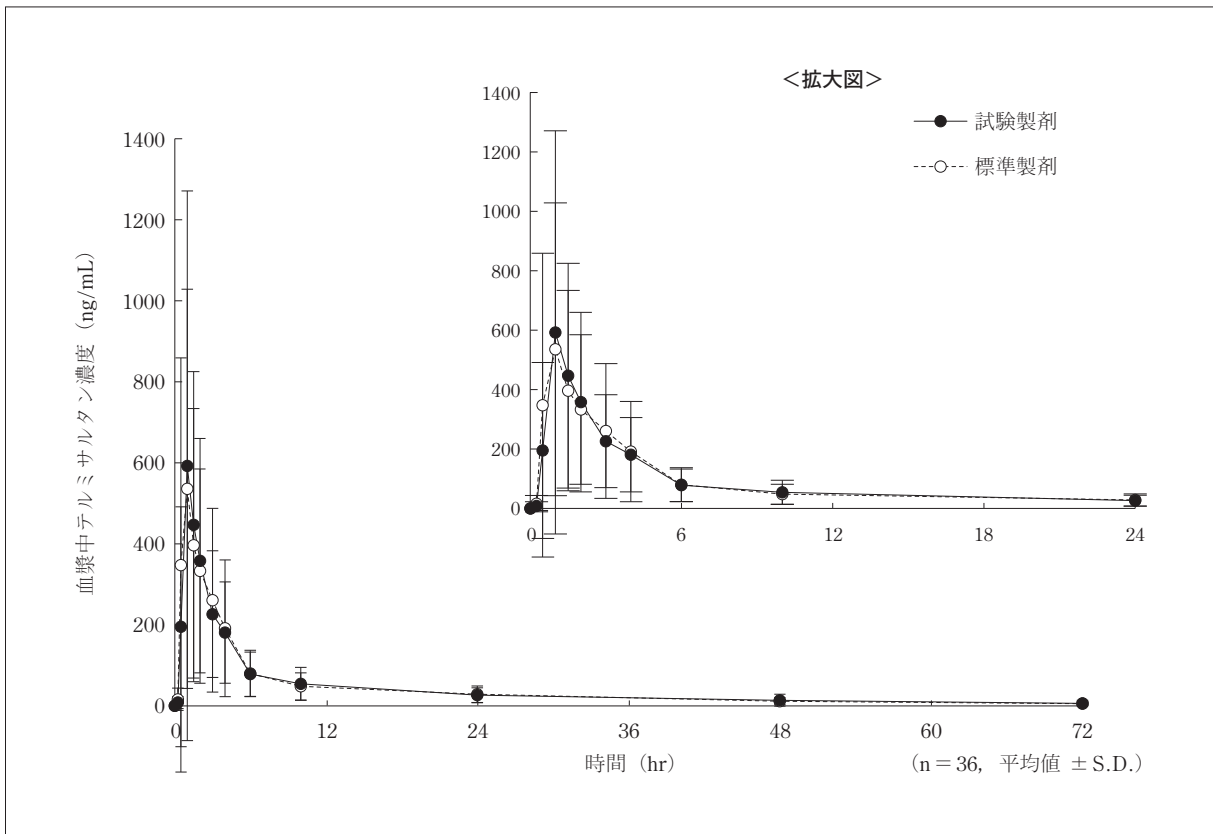


図4 平均血漿中テルミサルタン濃度推移 (80 mg 錠)

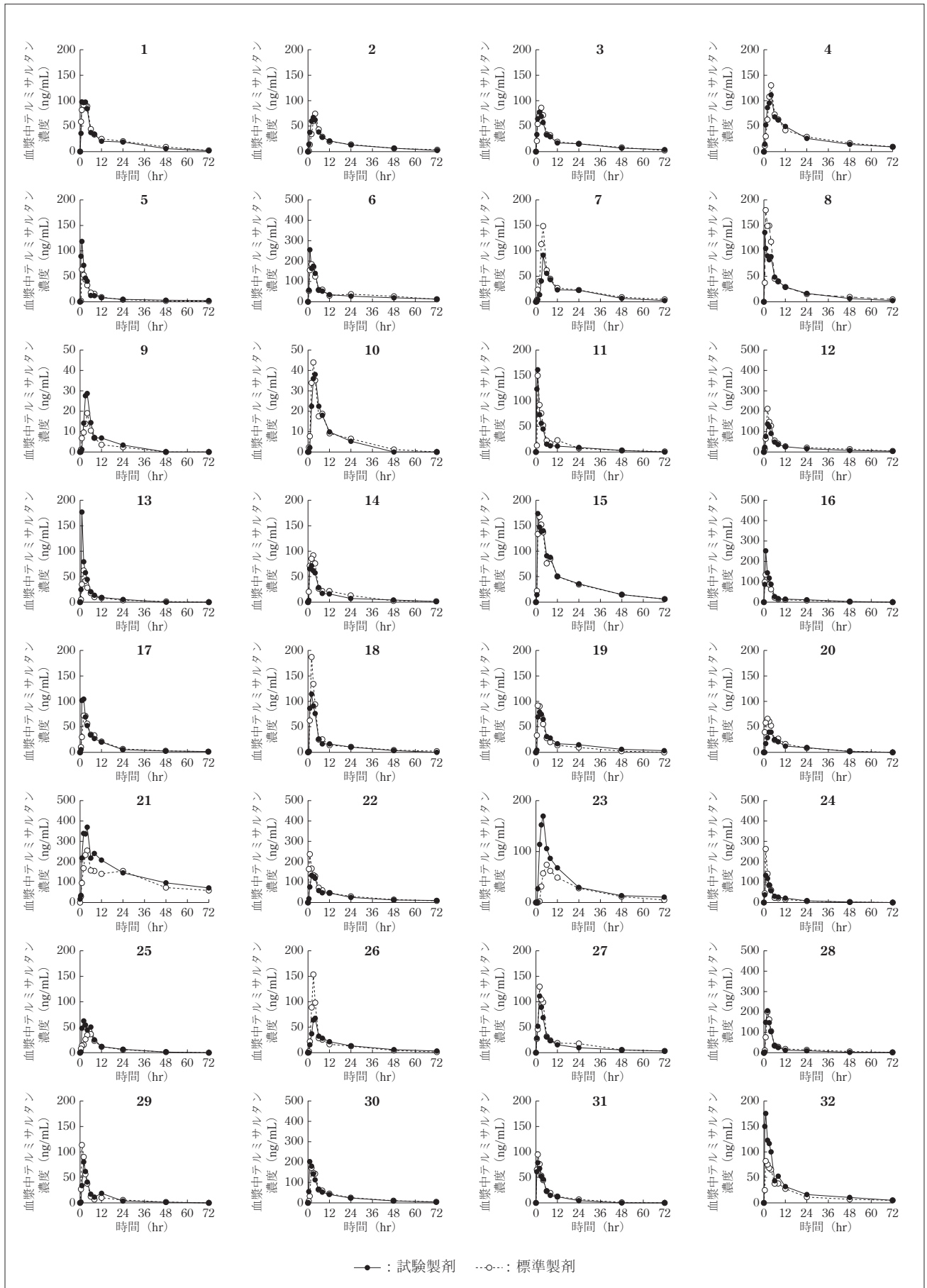


図5 被験者毎の血漿中テルミサルタン濃度推移 (40 mg 錠)

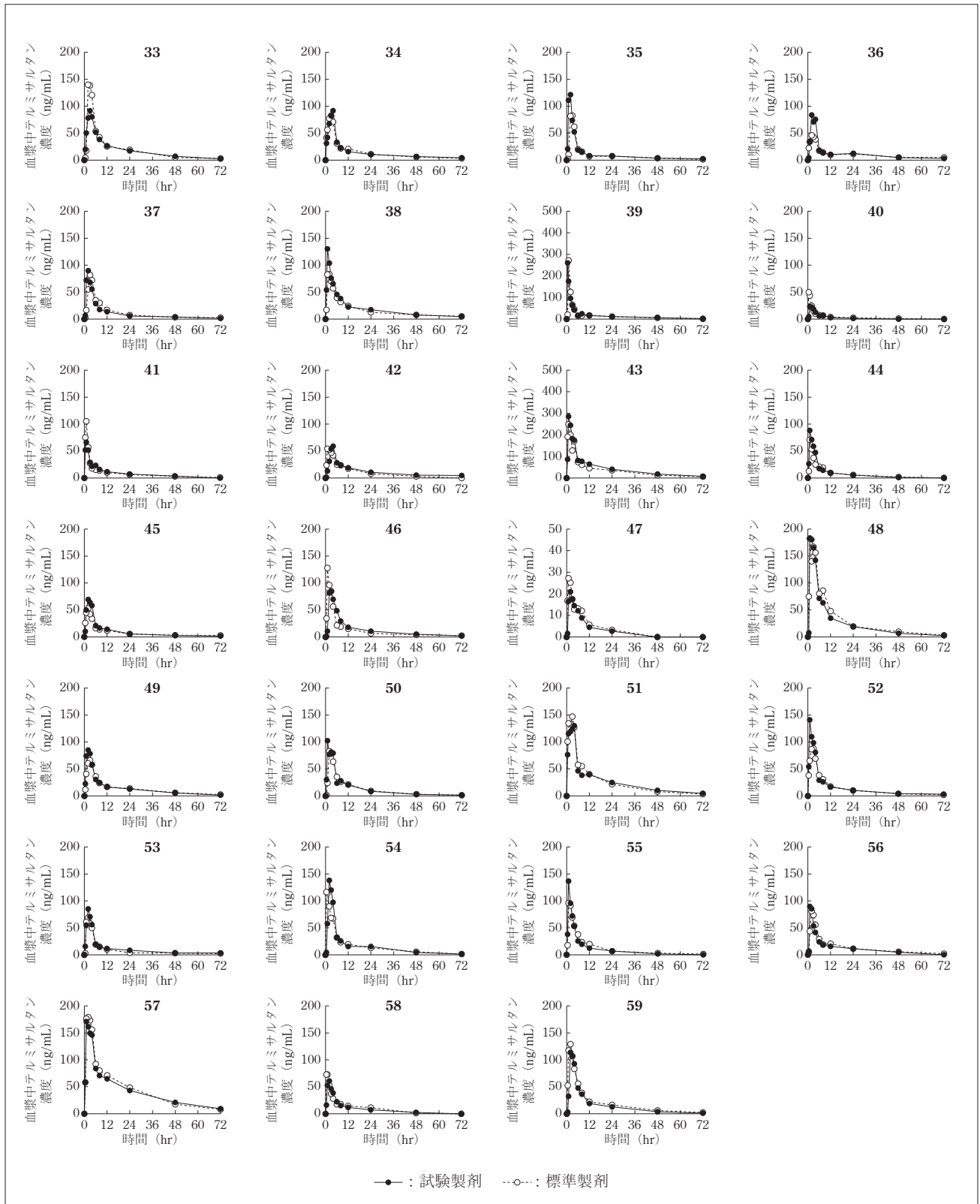


図5 被験者毎の血漿中テルミサルタン濃度推移 (40 mg 錠：続き)

電図検査または臨床検査値に異常変動が認められた場合は有害事象として取り扱い、治験薬との因果関係を判定することとした。有害事象が発現した場合

は、重症度（軽度，中等度，重度），重篤度（非重篤，重篤），転帰（回復，軽快，未回復，その他）及び治験薬との因果関係（あり，なし）について，

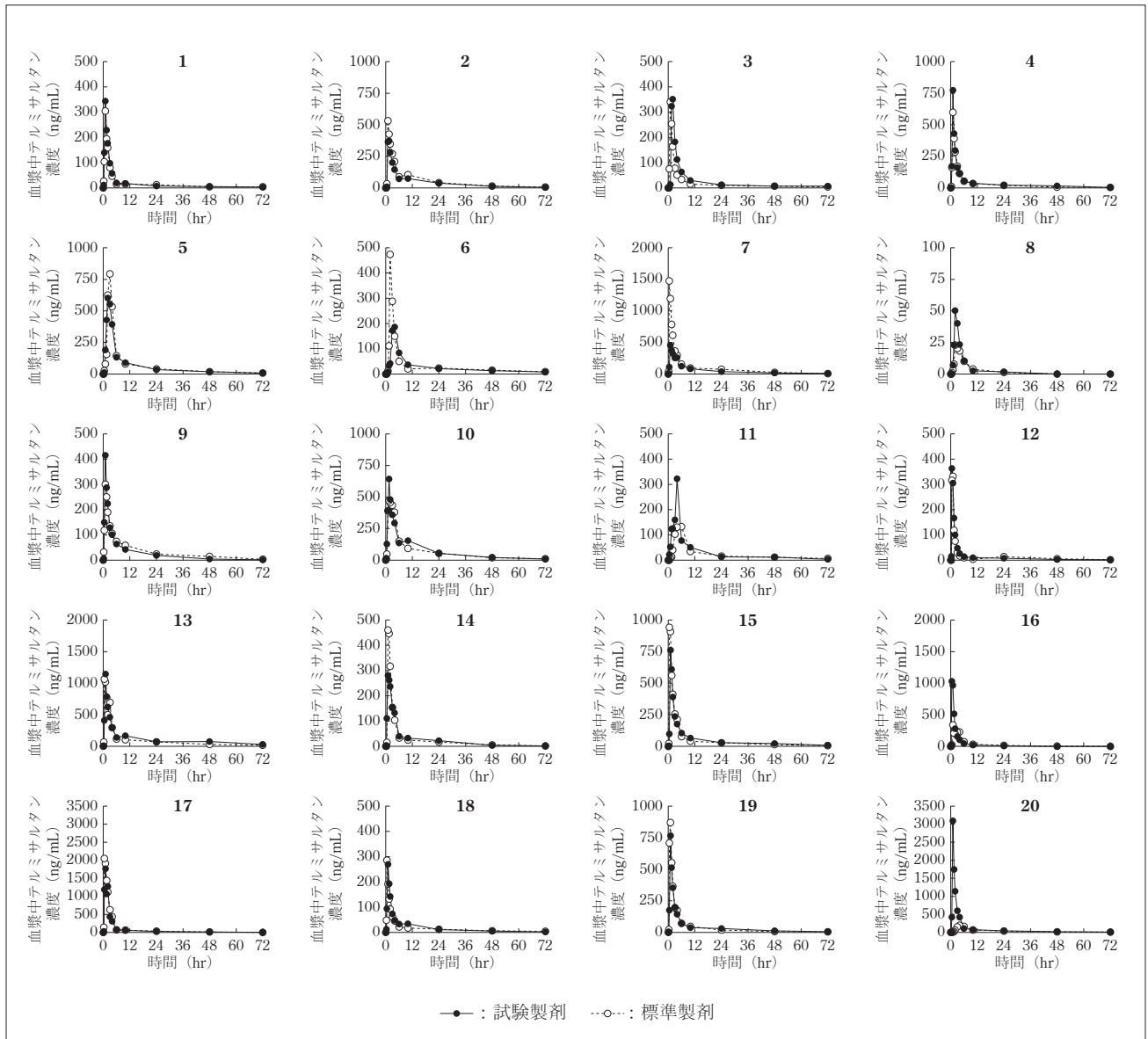


図6 被験者毎の血漿中テルミサルタン濃度推移 (80 mg 錠)

それぞれ判定することとした。なお、治験薬との因果関係が「あり」と判定された有害事象を副作用とした。

3. 結果及び考察

1) 被験者及び解析対象

被験者背景を表6に示した。

① 40 mg 錠

被験者60例で試験を実施したが、休業期間中に1例が治験を中止したため、試験製剤投与群60例、標準製剤投与群59例を安全性の評価対象とした。また、中止となった1例を除く59例を生物学的同等性の解析対象とした。

② 80 mg 錠

被験者36例で試験を実施し、中止例はいなかったため、36例を安全性の評価及び生物学的同等性の解析対象とした。

2) 薬物動態試験条件の妥当性

治験薬投与後の平均血漿中テルミサルタン濃度推移を図3及び図4に、被験者毎の血漿中テルミサルタン濃度推移を図5及び図6に示した。また、薬物動態パラメータを表7及び表8に示した。

いずれの試験においても、治験薬投与後、血漿中テルミサルタン濃度は上昇し、0.5～6時間に最大値を示し、全被験者において消失過程として3点以上の血漿中テルミサルタン濃度が測定可能であっ

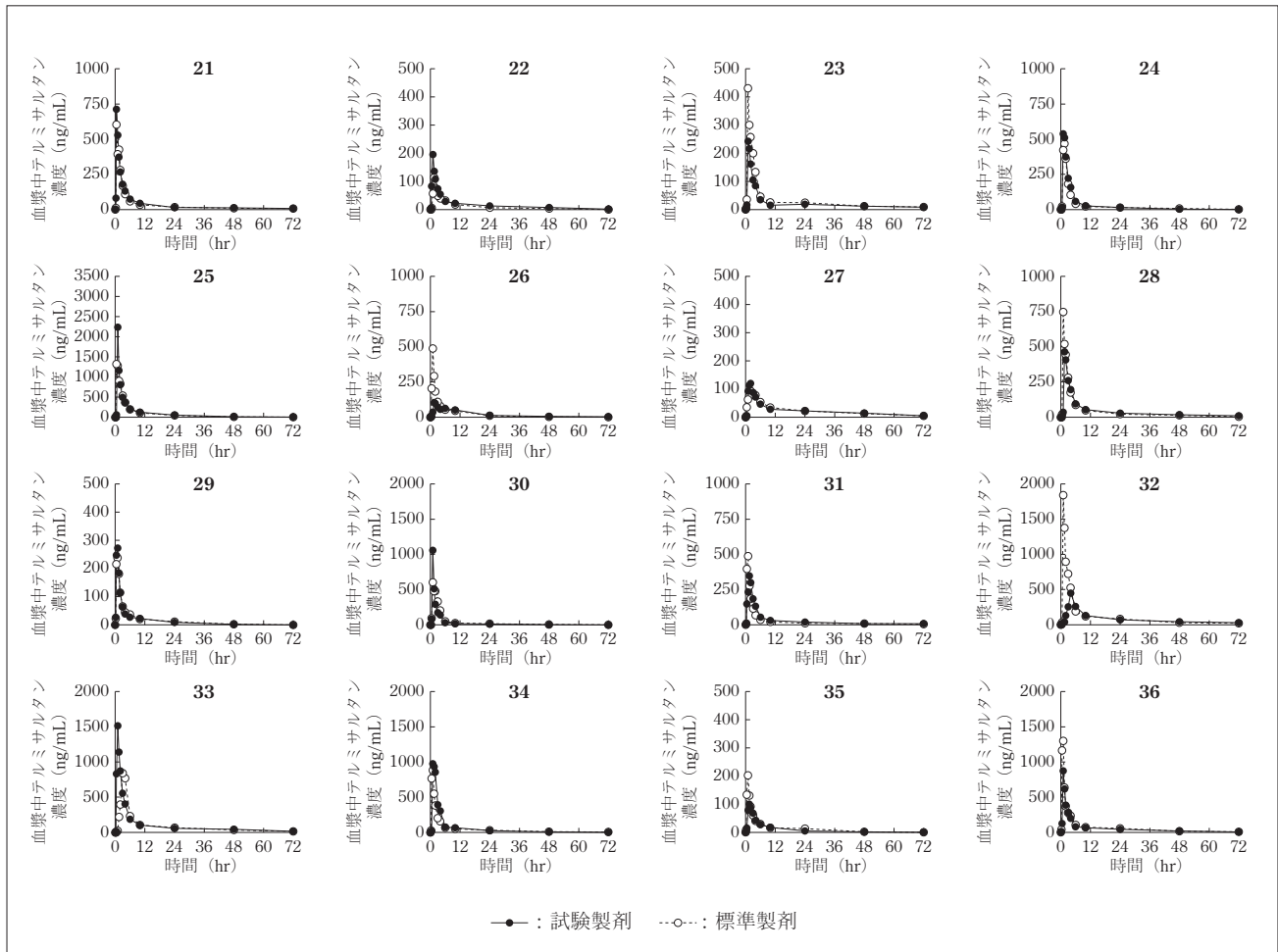


図6 被験者毎の血漿中テルミサルタン濃度推移 (80 mg錠：続き)

表7 薬物動態パラメータ (40 mg錠)

| パラメータ | 試験製剤 | 標準製剤 | 分散分析結果# |
|---|------------------|------------------|---------|
| C _{max} (ng/mL) | 120.785 ± 67.568 | 117.036 ± 62.862 | 有意差なし |
| AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL) | 1273.0 ± 1330.0 | 1245.0 ± 1114.0 | 有意差なし |
| AUC _{0-∞} (ng・hr/mL) | 1465.1 ± 1929.5 | 1403.3 ± 1554.8 | 有意差なし |
| t _{max} (hr) | 2.0 ± 1.1 | 2.1 ± 1.2 | 有意差なし |
| t _{1/2} (hr) | 20.9 ± 9.2 | 21.0 ± 9.9 | — |
| k _{el} (hr ⁻¹) | 0.0394 ± 0.0170 | 0.0385 ± 0.0143 | 有意差なし |
| MRT ₀₋₇₂ (hr) | 15.8 ± 4.0 | 16.2 ± 3.7 | 有意差なし |
| AUC ₀₋₇₂ /AUC _{0-∞} (%) | 92.0 ± 6.7 | 92.6 ± 6.9 | — |

n = 59 (平均値 ± S.D.)

: 薬剤を変動要因とした有意水準5%での分散比の検定

た。また、平均血漿中濃度推移において採血時点は、後発医薬品ガイドラインの条件である「投与直前に1点、C_{max}に達するまでに1点、C_{max}附近に2点、消失過程に3点の計7点以上」を満たした。また、試験製剤及び標準製剤投与後のAUC₀₋₇₂/AUC_{0-∞}の平均値についてそれぞれ90%以上であり、

後発医薬品ガイドラインの条件である「体液の採取は、原則としてAUC_tがAUC_∞の80%以上になる時点まで行う」を満たしていたため、採血時間の設定は適切と判断した。

第Ⅱ期の治験薬投与前の血漿中テルミサルタン濃度は、40 mg錠投与後の1例を除くすべての被験者

表8 薬物動態パラメータ (80 mg 錠)

| パラメータ | 試験製剤 | 標準製剤 | 分散分析結果 [#] |
|---|-------------------|-------------------|---------------------|
| C _{max} (ng/mL) | 672.624 ± 637.485 | 629.647 ± 481.312 | 有意差なし |
| AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL) | 2989.1 ± 2008.8 | 2956.5 ± 1994.4 | 有意差なし |
| AUC _{0-∞} (ng・hr/mL) | 3255.8 ± 2220.5 | 3146.5 ± 2092.8 | 有意差なし |
| t _{max} (hr) | 1.40 ± 0.88 | 1.36 ± 1.11 | 有意差なし |
| t _{1/2} (hr) | 22.9 ± 12.7 | 20.9 ± 8.9 | — |
| k _{el} (hr ⁻¹) | 0.0392 ± 0.0218 | 0.0394 ± 0.0173 | 有意差なし |
| MRT ₀₋₇₂ (hr) | 13.8 ± 4.3 | 13.6 ± 3.3 | 有意差なし |
| AUC ₀₋₇₂ /AUC _{0-∞} (%) | 92.7 ± 7.6 | 93.8 ± 5.5 | — |

n = 36 (平均値 ± S.D.)

[#]: 薬剤を変動要因とした有意水準 5%での分散比の検定

表9 生物学的同等性の解析結果 (40 mg 錠及び 80 mg 錠)

| 製剤 | 評価 パラメータ | 対数値の 平均値の差 | 対数値の平均値の差の 90%信頼区間 (非対称, 最短) | 生物学的同等性の判定 ^{**} | |
|---------|---------------------|---------------|---------------------------------|--------------------------|------|
| | | | | 90%信頼区間 | 薬剤間差 |
| 40 mg 錠 | C _{max} | log(1.0292) | log(0.9421) ~ log(1.1245) | 同等 | — |
| | AUC ₀₋₇₂ | log(1.0040) | log(0.9621) ~ log(1.0476) | 同等 | — |
| 80 mg 錠 | C _{max} | log(1.0147) | log(0.8158) ~ log(1.2620) | 判定基準外 | 同等 |
| | AUC ₀₋₇₂ | log(1.0220) | log(0.9483) ~ log(1.1014) | 同等 | 同等 |

^{**}: 90%信頼区間法による生物学的同等性の判定基準: log(0.80) ~ log(1.25)

対数値の平均値の差 (薬剤間差) による生物学的同等性の判定基準: log(0.90) ~ log(1.11)

において BLQ であり、いずれの試験においても休薬期間の設定は妥当と判断した。

以上より、治験デザインは妥当であったと判断した。

3) ISR

ISR を実施した結果、40 mg 錠及び 80 mg 錠において、いずれも判定基準⁵⁾を満たしたことから、定量値の再現性が確認された。

4) 統計解析及び生物学的同等性の評価

40 mg 錠及び 80 mg 錠における試験製剤と標準製剤の生物学的同等性の解析結果を表9に示した。

① 40 mg 錠

評価パラメータである C_{max} 及び AUC₀₋₇₂ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は log(0.9421) ~ log(1.1245) 及び log(0.9621) ~ log(1.0476) と、生物学的同等性の判定基準 [log(0.80) ~ log(1.25)] を満たした。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においても「製剤間」に有意差は認められなかった (表7)。

以上より、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。

② 80 mg 錠

評価パラメータである C_{max} 及び AUC₀₋₇₂ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は log(0.8158) ~ log(1.2620) 及び log(0.9483) ~ log(1.1014) と、AUC₀₋₇₂ は生物学的同等性の判定基準 [log(0.80) ~ log(1.25)] を満たしたが、C_{max} では逸脱した。しかしながら、C_{max} 及び AUC₀₋₇₂ の対数値の平均値の差は log(1.0147) 及び log(1.0220) と、それぞれ log(0.90) ~ log(1.11) の範囲内であり、本試験の被験者数は 36 例で実施され、後発医薬品ガイドラインに従った溶出試験では、試験製剤と標準製剤の溶出挙動が類似と判定されていることから、両製剤は生物学的に同等であると判断された。なお、参考パラメータの分散分析の結果、いずれのパラメータにおいても「製剤間」に有意差は認められなかった (表8)。

5) 安全性の評価

① 40 mg 錠

臨床検査において、試験製剤投与後の被験者 60 例中 14 例 14 件に有害事象が認められ、うち白血球数減少 2 件について治験薬との因果関係は「あ

表 10 有害事象一覧 (40 mg 錠)

| 有害事象名 | 投与製剤 | 因果関係 | 件数 | 処置の有無 | 程度 | | 転帰* | 追跡調査 | 治験の継続 |
|----------|------|------|----|-------|-----|-----|-----|------|--------|
| | | | | | 重症度 | 重篤度 | | | |
| 白血球数減少 | 試験製剤 | あり | 2 | なし | 軽度 | 非重篤 | 回復 | 必要 | 継続又は完了 |
| | | なし | 7 | なし | 軽度 | 非重篤 | その他 | 不要 | |
| | 標準製剤 | あり | 1 | なし | 軽度 | 非重篤 | 回復 | 必要 | |
| | | なし | 2 | なし | 軽度 | 非重篤 | その他 | 不要 | |
| 総ビリルビン上昇 | 試験製剤 | なし | 3 | なし | 軽度 | 非重篤 | その他 | 不要 | 継続又は完了 |
| | 標準製剤 | なし | 5 | なし | 軽度 | 非重篤 | その他 | 不要 | |
| 好酸球増加 | 試験製剤 | なし | 1 | なし | 軽度 | 非重篤 | その他 | 不要 | 完了 |
| | 標準製剤 | なし | 1 | なし | 軽度 | 非重篤 | その他 | 不要 | 継続 |
| ALT 上昇 | 標準製剤 | あり | 1 | なし | 軽度 | 非重篤 | 回復 | 必要 | 完了 |
| K 低下 | 試験製剤 | なし | 1 | なし | 軽度 | 非重篤 | その他 | 不要 | 継続 |
| 血管迷走神経反射 | 標準製剤 | なし | 1 | あり | 軽度 | 非重篤 | 回復 | 不要 | 継続 |

* 転帰：その他；治験責任医師等により生理的変動範囲内であり臨床上問題ないと判断された。

表 11 有害事象一覧 (80 mg 錠)

| 有害事象名 | 投与製剤 | 因果関係 | 件数 | 処置の有無 | 程度 | | 転帰* | 追跡調査 | 治験の継続 |
|----------|------|------|----|-------|-----|-----|-----|------|-------|
| | | | | | 重症度 | 重篤度 | | | |
| 白血球数減少 | 試験製剤 | なし | 1 | なし | 軽度 | 非重篤 | その他 | 不要 | 完了 |
| 総ビリルビン上昇 | 試験製剤 | なし | 1 | なし | 軽度 | 非重篤 | その他 | 不要 | 完了 |
| 好酸球増加 | 試験製剤 | なし | 1 | なし | 軽度 | 非重篤 | その他 | 不要 | 完了 |

* 転帰：その他；治験責任医師等により生理的変動範囲内であり臨床上問題ないと判断された。

り、それ以外の有害事象は治験薬との因果関係は「なし」と治験責任医師により判断された。また、標準製剤投与後の被験者 59 例中 10 例 10 件に有害事象が認められ、うち白血球数減少 1 件及び ALT 上昇 1 件について治験薬との因果関係は「あり」、それ以外の有害事象は治験薬との因果関係は「なし」と治験責任医師により判断された。

自覚症状・他覚所見、バイタルサインにおいて、標準製剤投与後の被験者 59 例中 1 例 1 件に有害事象（血管迷走神経反射）が認められ、治験薬との因果関係は「なし」と治験責任医師により判断された。試験製剤投与後の被験者 60 例に有害事象は認められなかった。

② 80 mg 錠

臨床検査において、試験製剤投与後の被験者 36 例中 3 例 3 件に有害事象が認められ、いずれも治験薬との因果関係は「なし」と治験責任医師により

判断された。また、標準製剤投与後の被験者 36 例に有害事象は認められなかった。

自覚症状・他覚所見、バイタルサインでは、試験製剤及び標準製剤投与後に有害事象は認められなかった。

③ 総評

40 mg 錠投与時に認められた有害事象はいずれも軽度及び非重篤であり、追跡調査で回復を確認、あるいは生理的変動の範囲内であり臨床上問題ないと判断された。80 mg 錠投与時に認められた有害事象はいずれも軽度及び非重篤であり、生理的変動の範囲内のため追跡調査は不要と判断された。本治験条件下における治験薬の安全性は問題ないと判断した。40 mg 錠及び 80 mg 錠の試験で認められた有害事象の一覧を表 10 及び表 11 に示した。

4. 結 論

テルミサルタン錠 40 mg 「杏林」とミカルディ

表 12 試験製剤及び標準製剤 (20 mg 錠)

| | 試験製剤 | 標準製剤 |
|-----------|-------------------------------|-------------------------------|
| 製剤名 | テルミサルタン錠 20 mg 「杏林」 | テルミサルタン錠 40 mg 「杏林」 |
| 1 錠中の有効成分 | 1 錠中にテルミサルタンとして 20 mg 含有する | 1 錠中にテルミサルタンとして 40 mg 含有する |
| 製造会社 | キョーリンリメディオ株式会社 | |

表 13 溶出試験条件及び溶出同等性の判定結果 (20 mg 錠)

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 平均溶出率 | | | 個々の溶出率 | | | 総合 判定 |
|--------------|--------------------|-------------|--------------|----|-------------|--------------|----|----------|
| | | 判定時点 (分) | 同等性の 判定基準 | 判定 | 判定時点 (分) | 同等性の 判定基準 | 判定 | |
| 50 | 溶出試験第 2 液 (pH 6.8) | 15, 30 | 基準 A | 適合 | 30 | 基準 B | 適合 | 同等 |

〈溶出同等性の判定基準〉

基準 A：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 50 以上である。

基準 B：試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

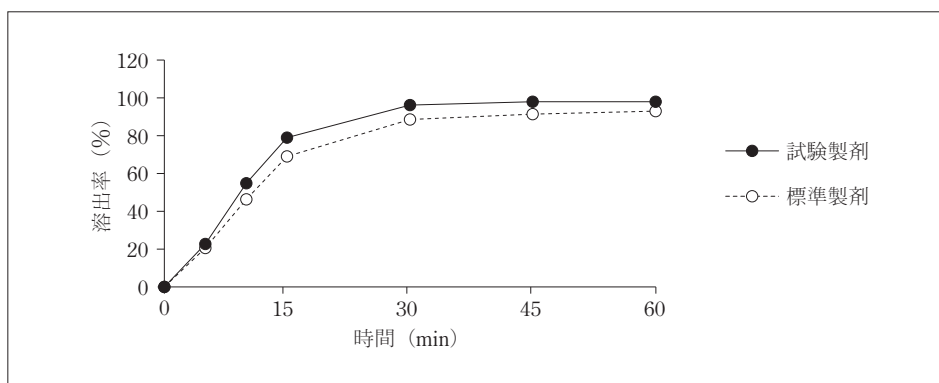


図 7 pH 6.8 (溶出試験第 2 液) / 50 rpm における 12 ベッセルの平均溶出曲線 (20 mg 錠)

ス[®]錠 40 mg, 並びにテルミサルタン錠 80 mg 「杏林」とミカルディス[®]錠 80 mg の各生物学的同等性の評価を目的に、日本人健康成人男性を対象とした非盲検 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。

その結果、40 mg 錠は試験製剤と標準製剤の評価パラメータである C_{max} 及び AUC_{0-72} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は生物学的同等性の判定基準 [$\log(0.80) \sim \log(1.25)$] を満たしたことから、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

80 mg 錠は試験製剤と標準製剤の評価パラメータの対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が C_{max} において生物学的同等性の判定基準 [$\log(0.80) \sim \log$

(1.25)] を逸脱した。しかしながら、評価パラメータの対数値の平均値の差がそれぞれ $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内にあり、本試験の被験者数が 36 例かつ溶出試験において試験製剤と標準製剤の溶出挙動が類似と判定されていることから、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

また、いずれの有害事象も軽度及び非重篤で、追跡調査で回復を確認、あるいは臨床上問題ないと判断されたため、本治験条件下における治験薬の安全性は問題ないと判断した。

II. テルミサルタン錠 20mg「杏林」の 生物学的同等性試験

1. 試験製剤及び標準製剤

試験製剤及び標準製剤を表 12 に示した。試験製剤は実生産ロットの 1/10 以上のスケールで製造されたテルミサルタン錠 20 mg「杏林」を用いた。標準製剤はミカルディス®錠 40 mg と生物学的同等性が確認されたテルミサルタン錠 40 mg「杏林」とした。なお、試験製剤であるテルミサルタン錠 20 mg「杏林」は、標準製剤の A 水準による含量違い製剤である。

2. 試験方法及び生物学的同等性の評価

テルミサルタン錠 20 mg「杏林」は、含量違いガイドラインに従い、規定された溶出試験条件で平均溶出率及び個々の溶出率を算出し、判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなすこととした。

3. 結 果

表 13 及び図 7 に溶出試験条件及び溶出同等性の判定結果並びに平均溶出率を示した。テルミサルタン錠 20 mg「杏林」とテルミサルタン錠 40 mg「杏林」の溶出同等性を判定したところ、溶出挙動は同等と判定された。

III. 総 括

テルミサルタン錠 20 mg「杏林」、テルミサルタン錠 40 mg「杏林」及びテルミサルタン錠 80 mg「杏林」の生物学的同等性試験を実施した。

テルミサルタン錠 40 mg「杏林」及びテルミサルタン錠 80 mg「杏林」については、後発医薬品ガイドラインに従い、それぞれミカルディス®錠 40 mg

及びミカルディス®錠 80 mg を標準製剤として日本人健康成人男性志願者を対象とした生物学的同等性試験を実施した結果、40 mg 錠並びに 80 mg 錠共に試験製剤は標準製剤と生物学的に同等であると判定された。

テルミサルタン錠 20 mg「杏林」については、ミカルディス®錠 40 mg と生物学的同等性が確認されたテルミサルタン錠 40 mg「杏林」を標準製剤として、含量違いガイドラインに従い溶出試験により評価した結果、試験製剤は標準製剤と生物学的に同等であるとみなされた。

したがって、テルミサルタン錠 20 mg「杏林」、テルミサルタン錠 40 mg「杏林」及びテルミサルタン錠 80 mg「杏林」は、ミカルディス®錠 20 mg、ミカルディス®錠 40 mg 及びミカルディス®錠 80 mg と、臨床において同等の治療効果が期待できる製剤であると結論された。

参 考 文 献

- 1) 「ミカルディス®錠 20 mg・40 mg・80 mg」医薬品インタビューフォーム、製造販売：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、発売：アステラス製薬株式会社、2015年4月（改訂第20版）
- 2) 平成24年2月29日薬食審査発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」
- 3) 平成24年2月29日薬食審査発0229第10号「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」
- 4) 平成9年3月27日厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（一部改正を含む）
- 5) 平成25年7月11日薬食審査発0711第1号「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について