



トラセミド OD 錠 8 mg 「TE」 及び トラセミド OD 錠 4 mg 「TE」 の 生物学的同等性試験

信岡史将^{1)*}／朝生充人²⁾／豊田幹雄²⁾／土持一郎²⁾／
佐藤雄一³⁾／谷山和弘³⁾／陶 易王^{4)**}

Bioequivalence Studies of Torasemide OD Tablets 8 mg “TE” and Torasemide OD Tablets 4 mg “TE”

Fumimasa NOBUOKA M.D.^{1)*}／Mitsuhito ASOU²⁾／Mikio TOYOTA²⁾／Ichiro TSUCHIMOCCHI²⁾／
Yuichi SATO³⁾／Kazuhiro TANIYAMA³⁾／Yasuo TOU M.D.^{4)**}

1) Itabashi Medical Clinic

2) SANZEN PHARMACEUTICAL CO.,LTD.

3) TOA EIYO LTD.

4) Aiwa Clinic

*: Principal Investigator ** : Medical Monitor

● 要旨

トラセミド OD 錠 8 mg 「TE」とルブラック[®]錠 8 mg（既に田辺三菱製薬株式会社から市販されている）との生物学的同等性を、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき検討した。その結果、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

両製剤の溶出挙動を評価した後、健康成人男子を対象に 2 剤 2 期のクロスオーバー法にて単回経口投与し、投与後 12 時間までの血漿中濃度推移から両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。なお、本剤は口腔内崩壊錠のため、「水とともに服用する試験」と「水なしで服用する試験（トラセミド OD 錠 8 mg 「TE」のみ水なし）」を実施した。

主要評価パラメータである AUC₀₋₁₂ 及び C_{max} について、両製剤の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間を求めた結果、水あり、水なし投与の両条件下で、AUC₀₋₁₂ 及び C_{max} は、いずれの試験においても 90%信頼区間が log(0.80)～log(1.25) の範囲にあったことから、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。

安全性に関しては、治験薬との関連性が否定できない有害事象は認められたものの、いずれも非重篤で軽度の事象であり、今回の治験における安全性については臨床上特に問題ないものと判断された。

また、トラセミド OD 錠 8 mg 「TE」とトラセミド OD 錠 4 mg 「TE」の生物学的同等性を「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」に基づき検討した結果、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

以上より、トラセミド OD 錠 8 mg 「TE」とルブラック[®]錠 8 mg、及びトラセミド OD 錠 4 mg 「TE」の同一用量服用は生物学的に同等であると判断された。

キーワード：トラセミド、口腔内崩壊錠、生物学的同等性、血漿中濃度

1) 医療法人社団 順信会 板橋メディカルクリニック 2) 三全製薬株式会社 3) トーアエイヨー株式会社
4) 医療法人社団 勲和会 愛和クリニック * : 治験責任医師 ** : 医学専門家

Key words : torasemide, orally-disintegrating tablet, bioequivalence, plasma concentration

I. はじめに

トラセミドはアニリノピリジンカルボン酸系化合物であり、抗アルドステロン作用を併せ持つループ利尿剤である。

本邦では、トラセミドを有効成分とするルブラック®錠 8 mg 及びルブラック®錠 4 mg (製造販売：田辺三菱製薬株式会社) が上市されている。

ルブラック®錠 8 mg 及びルブラック®錠 4 mg は割線のある白色の素錠であるが、今後見込まれる心不全患者の増加及び高齢化に対応することと、心不全治療時の水分摂取制限への対応を考慮し、三全製薬株式会社とトーアエイヨー株式会社は、高齢者にとって飲み易い口腔内崩壊錠 (OD 錠) としてトラセミド OD 錠 8 mg 「TE」 及びトラセミド OD 錠 4 mg 「TE」 を開発した。

このたび、「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」¹⁾ 及び「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドラインについて」²⁾ (以下「同等性試験ガイドライン」という) に基づき、トラセミド OD 錠 8 mg 「TE」 とルブラック®錠 8 mg の生物学的同等性について検討し、また、トラセミド OD 錠 8 mg 「TE」 が口腔内崩壊錠であるため、水とともに服用する試験 (以下、「水あり投与試験」) 及び水なしで服用する試験 (以下、「水なし投与試験」) を行った。さらにトラセミド OD 錠 8 mg 「TE」 とトラセミド OD 錠 4 mg 「TE」 の生物学的同等性について、「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「含量違い同等性試験ガイドライン」という) に従い検討した。

II. トラセミド OD 錠 8 mg 「TE」 の生物学的同等性

1. 治験製剤の溶出挙動

使用した製剤を表 1 に示した。ルブラック®錠 8 mg 3 ロットについて、同等性試験ガイドラインに従い、毎分 50 回転のパドル法で、試験液に水を用い、試験回数 6 ベッセルで溶出試験を行ったところ、3 ロットとも 15 分以内に平均 85% 以上溶出したので、ロット番号 W172 を標準製剤として選択した。

標準製剤と試験製剤について、毎分 50 回転のパドル法で、試験液に pH 1.2, pH 5.0, pH 6.8 及び水を用いて、試験回数 12 ベッセルで溶出試験を行った。各試験条件における標準製剤と試験製剤の平均溶出曲線の比較を図 1 に、比較時点における標準製剤と試験製剤の平均溶出率の比較、溶出挙動の類似性の判定を表 2 に示す。

標準製剤及び試験製剤の溶出挙動を比較したところ、すべての試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準に適合したので、両製剤の溶出挙動は類似していると判断された。

2. 試験方法

(1) 各基準の遵守

本治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準」(平成 9 年 3 月 27 日、厚生省令第 28 号) に従い、医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニック 治験審査委員会で承認された治験実施計画書を遵守して、2016 年 1 月～4 月に医療法人社団 順信会 板橋メディカルクリニックにおいて実施した。

(2) 被験者

水あり投与試験及び水なし投与試験のいずれの試験においても、それぞれ治験薬投与前 4 週以内に事前検診を実施し、20 歳以上 40 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が適格と判断

表 1 治験薬

	試験製剤	標準製剤
名 称	トラセミド OD 錠 8 mg 「TE」	ルブラック®錠 8 mg
製 造	トーアエイヨー株式会社	田辺三菱製薬株式会社
ロット番号	SL0803	W172
成分・組成	1 錠中トラセミド 8 mg 含有	1 錠中トラセミド 8 mg 含有

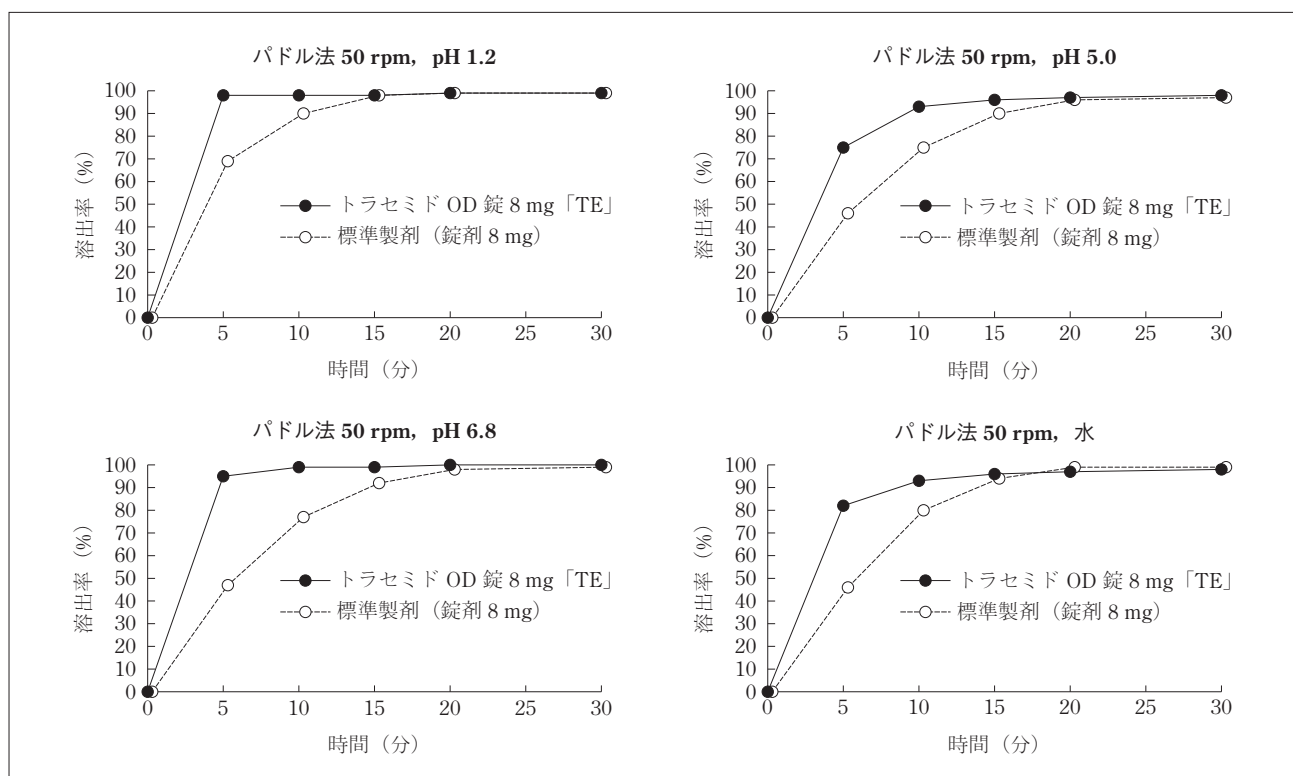


図1 各試験条件下における標準製剤及び試験製剤の平均溶出曲線の比較 (n = 12)

表2 標準製剤と試験製剤の比較時点における平均溶出率の比較

試験条件	比較時点	平均溶出率 (%)			判定
		標準製剤	試験製剤	差	
パドル法 50 rpm pH 1.2	15分	98	98	0	適合 ¹⁾
パドル法 50 rpm pH 5.0	15分	90	96	6	適合 ¹⁾
パドル法 50 rpm pH 6.8	15分	92	99	7	適合 ¹⁾
パドル法 50 rpm 水	15分	94	96	2	適合 ¹⁾

1) 判定基準：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 \pm 15%の範囲にある。

した被験者を選択した (表3)。

なお、被験者には、あらかじめ治験の目的、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十分な説明を行い、本人の自由意思に基づき、文書による同意を得た。

(3) 治験デザイン及び投与方法

治験デザインは、水あり投与試験及び水なし投与試験のいずれの試験も、2剤2期の非盲検クロスオーバー法とした (表4)。

治験薬の投与は、10時間以上の絶食下で、水あり投与試験では、試験製剤1錠又は標準製剤1錠を水150 mLとともに服用させた。また、水なし投与試験では、試験製剤は水なしで、標準製剤は水150 mLとともにいずれも1錠を服用させた。両方の試験とも治験薬投与後4時間までは絶食とし、治験薬投与前1時間から治験薬投与後4時間までは水分摂取も禁止した。

表3 被験者背景

① 水あり投与試験

群	項目	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)
試験製剤先行群	例数	10	10	10	10
	平均値	30.6	172.24	65.13	21.84
	標準偏差	5.7	7.28	9.93	2.08
	標準誤差	1.8	2.30	3.14	0.66
標準製剤先行群	例数	10	10	10	10
	平均値	27.8	173.03	64.87	21.66
	標準偏差	3.0	4.98	6.25	1.73
	標準誤差	1.0	1.58	1.98	0.55

② 水なし投与試験

群	項目	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)
試験製剤先行群	例数	10	10	10	10
	平均値	29.3	171.49	62.94	21.34
	標準偏差	5.7	6.88	7.21	1.25
	標準誤差	1.8	2.17	2.28	0.40
標準製剤先行群	例数	10	10	10	10
	平均値	28.5	169.80	64.50	22.32
	標準偏差	5.3	7.24	6.98	1.06
	標準誤差	1.7	2.29	2.21	0.33

表4 治験デザイン

① 水あり投与試験

被験者数	第I期	休薬期間	被験者数	第II期
10例	トラセミド OD錠 8 mg 「TE」×1錠	3日間	10例	ルブラック [®] 錠 8 mg ×1錠
10例	ルブラック [®] 錠 8 mg ×1錠		10例	トラセミド OD錠 8 mg 「TE」×1錠

② 水なし投与試験

被験者数	第I期	休薬期間	被験者数	第II期
10例	トラセミド OD錠 8 mg 「TE」×1錠〈水なし〉	3日間	9例 ^{注)}	ルブラック [®] 錠 8 mg ×1錠〈水 150 mL〉
10例	ルブラック [®] 錠 8 mg ×1錠〈水 150 mL〉		10例	トラセミド OD錠 8 mg 「TE」×1錠〈水なし〉

注) 第I期終了後の中止例が1例あった。

(4) 被験者の管理

被験者は、第I期及び第II期の投与前日から投与後24時間の臨床検査採血及び諸検査終了まで(この期間を「入院期間」とした)、治験責任医師等の管理下におかれた。入院期間中は指定されたもの以外の飲食物の摂取及び喫煙を禁止し、姿勢、行動及び運動などに制限を設けた。また、第I期、第II期

の食事は同一献立とした。

(5) 臨床観察及び検査項目

第I期及び第II期ともに治験スケジュール(表5)に従い、医師の診察、生理学的検査及び臨床検査を実施した(表6)。治験期間中に発現した自覚症状及び他覚所見については、治験責任医師等が確認した。

表5 治験スケジュール

	スクリーニング	第Ⅰ期																	休薬	
		-1日	1日目															2日目	3日目	
採血時間 (hr)	入院日の4週間以内		投与前	0	0.25	0.5	0.75	1	1.25	1.5	1.75	2	3	4	6	8	9	12	24	
同意取得	○																			
人口統計学的項目	○																			
診 察	○	○	○											○					○	
血圧・脈拍数・体温	○	○	○																○	
標準 12 誘導心電図	○		○																○	
血液学的検査	○	○																	○	
血液生化学的検査	○	○																	○	
尿 検 査	○	○																	○	
免疫学的検査	○																			
入 院		○																		
退 院																				
食 事		○ ¹⁾²⁾												○ ²⁾			○ ¹⁾	○ ²⁾	○ ¹⁾	○ ¹⁾
投 薬			○																	
体内動態採血			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
有害事象				←																

	休薬	第Ⅱ期																	
		4日目 (-1日目)			5日目 (1日目)													6日目 (2日目)	
採血時間 (hr)		第Ⅰ期と同時刻の夕方	投与前	0	0.25	0.5	0.75	1	1.25	1.5	1.75	2	3	4	6	8	9	12	24
同意取得																			
人口統計学的項目																			
診 察		○	○											○					○
血圧・脈拍数・体温		○	○																○
標準 12 誘導心電図			○																○
血液学的検査		○																	○
血液生化学的検査		○																	○
尿 検 査		○																	○
免疫学的検査																			
入 院																			
退 院																			○ ³⁾
食 事	○ ¹⁾	○ ¹⁾²⁾												○ ²⁾			○ ¹⁾		
投 薬			○																
体内動態採血			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
有害事象																			→

1) 食事は医療機関指定時間に摂る。
 2) 採血後に食事を摂る。
 3) 諸検査及び診察の結果を確認した後、健康状態に問題なければ、退院とする。

表6 観察及び検査項目

診 察	内科的診察 (聴診, 打診, 視診, 触診) 問診 (現病, アレルギー, 既往歴)*	
身体所見*	身長, 体重, BMI	
バイタルサイン	血圧 (安静坐位), 脈拍数 (安静坐位), 体温 (腋窩)	
心電図検査	標準 12 誘導心電図 (臥位)	
臨床 検査	血液学的検査	白血球数, 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球像 (好塩基球, 好酸球, 好中球, リンパ球, 単球)
	血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, AST, ALT, γ -GT, ALP, LD, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖 (空腹時), 尿素窒素, クレアチ ニン, 尿酸, Na, K, Cl
	尿 検 査	蛋白定性, 糖定性, 潜血反応
	免疫学的検査*	HIV 抗原・抗体, 梅毒血清反応 (TPHA), HBs 抗原, HCV 抗体

* : スクリーニング検査時の実施項目

(6) 採血時点及び採血方法

採血時点については, 同等性試験ガイドラインを参考とし, 治験薬投与前, 投与後 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 6, 8 及び 12 時間の計 14 時点とした。

各採血時期に, ヘパリンナトリウム加真空採血管を用いて, 被験者の前腕部皮静脈より 1 回 2 mL 採血した。転倒混和後, 速やかに遠心分離 (4°C, 3000 rpm, 10 min) し, 血漿を保存容器に分取した。分取した血漿検体は, 測定時まで -20°C 以下で凍結保存した。

(7) 血漿中トラセミド未変化体濃度の測定方法

血漿中トラセミド未変化体濃度は, トーアエイヨー株式会社にて LC/MS/MS 法により測定した。本測定法の定量下限値は 20.0 ng/mL であり, 分析法バリデーションの結果, 選択性, 定量下限, 検量線, 分析単位内及び分析単位間の真度及び精度, マトリックス効果, キャリーオーバー, 希釈の妥当性, 回収率, 安定性 (室温, 凍結保存, 凍結融解操作及び試料前処理後) において良好な結果が確認された。

(8) 生物学的同等性の評価

同等性試験ガイドラインに従い, 以下のように評価を行った。なお, 薬物動態パラメータの算出及び生物学的同等性判定のための分散分析等の解析に当たっては「SAS®9.3」を使用した。

1) パラメータ

同等性判定パラメータである血漿中濃度 - 時間曲

線下面積 (AUC_t) は台形法, 最高血漿中濃度 (C_{max}) は実測値を用いて算出した。参考パラメータとして AUC_{∞} , 最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}), 平均滞留時間 (MRT_t), 消失速度定数 (kel) 及び消失半減期 ($t_{1/2}$) を算出した。また, AUC_{∞} に対する AUC_t の比を確認した。

2) 分散分析

AUC_t 及び C_{max} について対数変換値を用いて, 2×2 ラテン方格法による分散分析を行った。参考パラメータについては, AUC_{∞} , $t_{1/2}$, MRT_t , 及び kel の対数値, t_{max} の未変換値について分散分析を行ったが, 特記すべき事項はなかった。

3) 生物学的同等性の判定

同等性試験ガイドラインに従い, 試験製剤及び標準製剤の AUC_t 及び C_{max} 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, 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。

3. 結果及び考察

水あり投与試験では中止例はなかったが, 水なし投与試験では, 第 I 期の試験終了後, 第 II 期投薬前の検査及び診察を行う前に, 試験製剤先行群の被験者 1 例から治験中止の申し出があり中止された。当該被験者 (中止例) に関しては, 治験中止 (第 II 期) 以降の追加のデータ収集は行わず, 同意撤回前に収集したデータは評価に使用し, 薬物動態の解析対象集団からは除外した。安全性では被験者 20 例全例を解析対象集団とし, 生物学的同等性 (薬物動

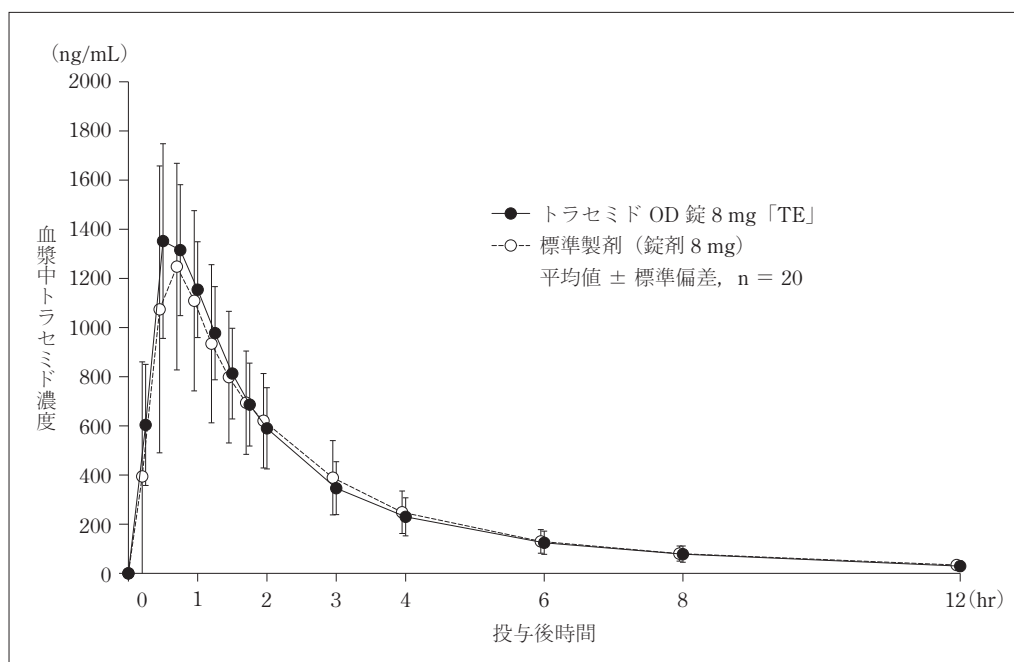


図2 血漿中トラセミド濃度推移 (水あり投与試験)

表7 薬物動態パラメータ (水あり投与試験)

	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	MRT ₀₋₁₂ (hr)	kel (/hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	AUC ₀₋₁₂ / AUC _∞
試験製剤： トラセミド OD錠 8mg 「TE」	3327 ± 765.8	1427 ± 323.7	0.65 ± 0.22	2.620 ± 0.355	0.24005 ± 0.04605	2.98 ± 0.51	3478 ± 832.6	0.96 ± 0.02
標準製剤： 錠剤 8mg	3281 ± 684.5	1443 ± 371.1	0.88 ± 0.62	2.804 ± 0.541	0.23013 ± 0.03889	3.08 ± 0.42	3442 ± 747.1	0.96 ± 0.02

(平均値 ± 標準偏差, n = 20)

態)では中止例の1例を除外した被験者19例を解析対象集団とした。

(1) 薬物動態

1) 水あり投与試験

試験製剤及び標準製剤の血漿中薬物濃度の経時的推移及び算出された薬物動態パラメータを図2及び表7に、また、個々の被験者における血漿中薬物濃度の経時的推移を図3に示した。

平均血漿中濃度推移において、試験製剤は投与後0.5時間に最高濃度(1352 ± 396.1 ng/mL, 平均値 ± 標準偏差, 以下同じ)を、標準製剤は投与後0.75時間に最高濃度(1248 ± 420.6 ng/mL)を示した後、比較的速やかに消失した。試験製剤のAUC₀₋₁₂, C_{max}及びt_{max}はそれぞれ3327 ± 765.8 ng・hr/mL, 1427 ± 323.7 ng/mL及び0.65 ± 0.22 hrであった。また、標準製剤のAUC₀₋₁₂, C_{max}

及びt_{max}はそれぞれ3281 ± 684.5 ng・hr/mL, 1443 ± 371.1 ng/mL及び0.88 ± 0.62 hrであった。

なお、AUC₀₋₁₂/AUC_∞は、試験製剤で0.96 ± 0.02, 標準製剤で0.96 ± 0.02であり、ともにAUC₀₋₁₂はAUC_∞の80%以上であった。また、採血時点は、投与直前に1点、C_{max}に達するまでに2点(0.25, 0.5時間)、C_{max}付近に5点(0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75時間)、消失過程に6点(2, 3, 4, 6, 8, 12時間)の計14時点が確保されており、この成績に基づいてバイオアベイラビリティを比較検討することは問題ないと判断した。

2) 水なし投与試験

試験製剤及び標準製剤の血漿中薬物濃度の経時的推移及び算出された薬物動態パラメータを図4及び表8に、また、個々の被験者における血漿中薬物濃度の経時的推移を図5に示した。

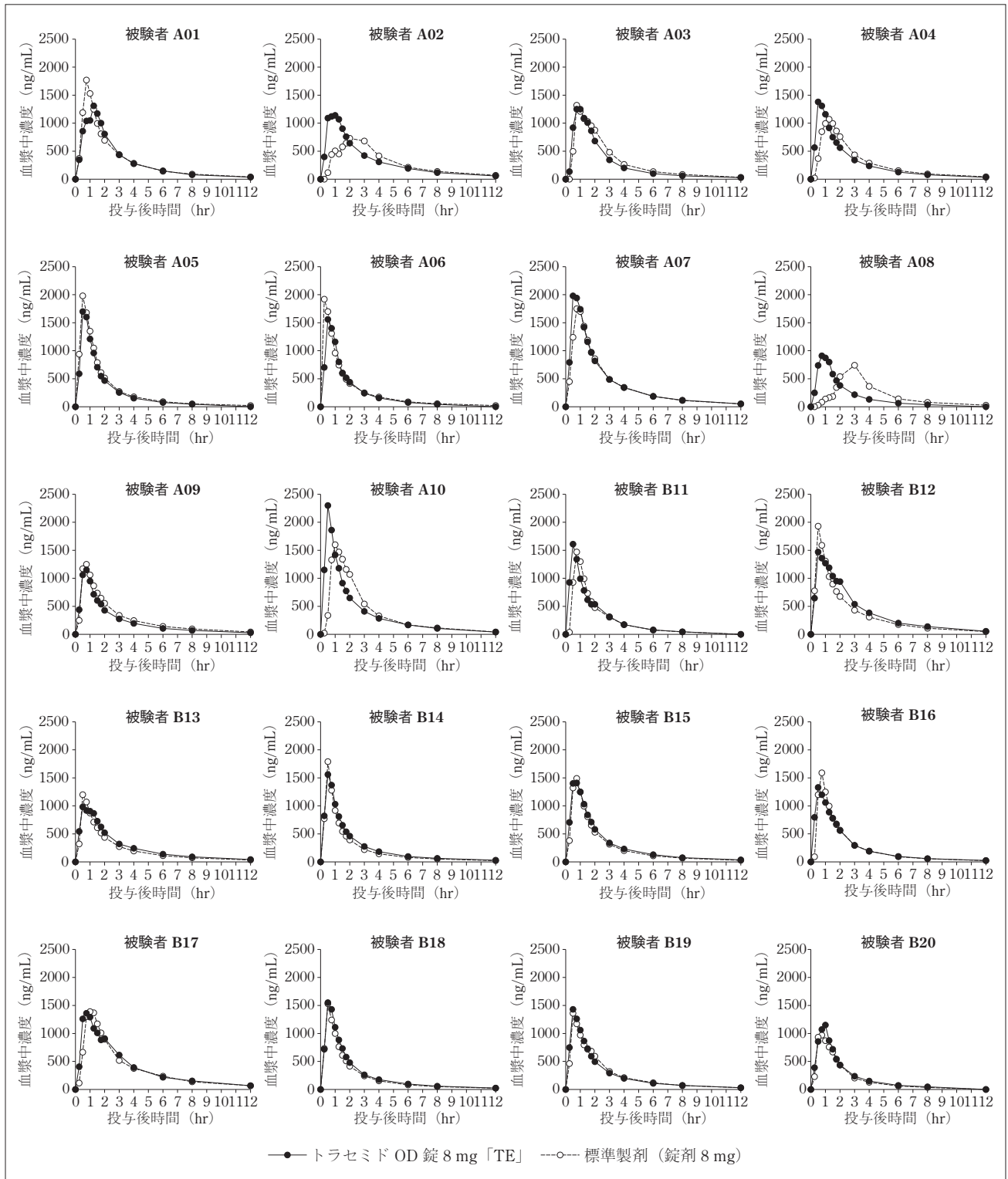


図3 個々の被験者における血漿中トラセミド濃度推移 (水あり投与試験)

平均血漿中濃度推移において、試験薬剤は投与後 0.75 時間に最高濃度 (1134 ± 445.9 ng/ mL, 平均値 ± 標準偏差, 以下同じ) を、標準製剤は投与後 0.75 時間に最高濃度 (1107 ± 530.5 ng/ mL) を示した後、比較的速やかに消失した。試験製剤の

AUC₀₋₁₂, C_{max} 及び t_{max} はそれぞれ 3158 ± 683.9 ng・hr/ mL, 1373 ± 322.6 ng/ mL 及び 0.87 ± 0.37 hr であった。また、標準製剤の AUC₀₋₁₂, C_{max} 及び t_{max} はそれぞれ 3145 ± 650.2 ng・hr/ mL, 1430 ± 377.5 ng/ mL 及び 0.87 ± 0.39 hr であった。

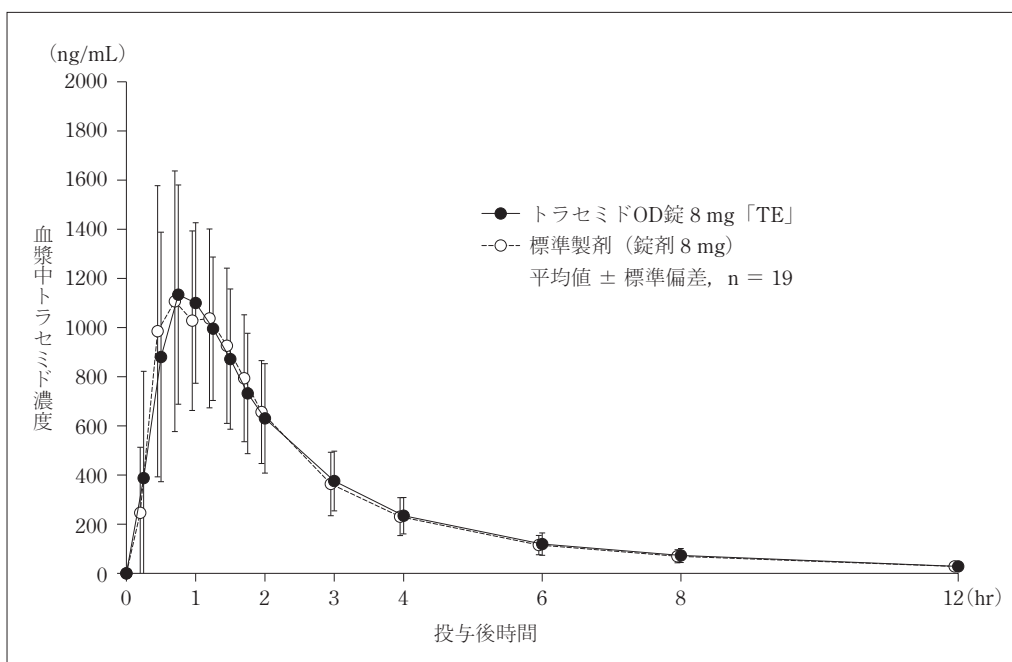


図4 血漿中トラセミド濃度推移 (水なし投与試験)

表8 薬物動態パラメータ (水なし投与試験)

	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	MRT ₀₋₁₂ (hr)	kel (/hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	AUC ₀₋₁₂ / AUC _∞
試験製剤: トラセミド OD 錠 8 mg 「TE」	3158 ± 683.9	1373 ± 322.6	0.87 ± 0.37	2.722 ± 0.432	0.24763 ± 0.05981	2.92 ± 0.53	3292 ± 745.0	0.96 ± 0.02
標準製剤: 錠剤 8 mg	3145 ± 650.2	1430 ± 377.5	0.87 ± 0.39	2.699 ± 0.424	0.24081 ± 0.04713	2.96 ± 0.46	3277 ± 711.3	0.96 ± 0.01

(平均値 ± 標準偏差, n = 19)

なお, AUC₀₋₁₂/AUC_∞は, 試験製剤で0.96 ± 0.02, 標準製剤で0.96 ± 0.01であり, とともに AUC₀₋₁₂ は AUC_∞の80%以上であった。また, 採血時点は, 投与直前に1点, C_{max}に達するまでに2点 (0.25, 0.5時間), C_{max}付近に5点 (0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75時間), 消失過程に6点 (2, 3, 4, 6, 8, 12時間)の計14時点が確保されており, この成績に基づいてバイオアベイラビリティを比較検討することは問題ないと判断した。

(2) 統計解析及び生物学的同等性解析結果

1) 水あり投与試験

同等性判定パラメータである AUC₀₋₁₂ 及び C_{max} について, 対数変換値による分散分析結果を表9及び表10に示した。分散分析において, AUC₀₋₁₂ に関しては, 被験者間変動, 被験者/群及び時期に有意差が認められ, C_{max} に関しては, 被験者間変動,

被験者/群に有意差が認められた。製剤間の差は AUC₀₋₁₂ 及び C_{max} とともに有意ではなかった。

同等性判定パラメータである AUC₀₋₁₂ 及び C_{max} について, 試験製剤と標準製剤の対数変換値の差及びその90%信頼区間を算出し, 結果を表11に示した。AUC₀₋₁₂の対数変換値の平均値の差は log(1.0103), その90%信頼区間は log(0.9801) ~ log(1.0413)であった。C_{max}の対数変換値の平均値の差は log(1.0026), その90%信頼区間は log(0.9256) ~ log(1.0859)であった。同等性判定パラメータである AUC₀₋₁₂ 及び C_{max} について, 試験製剤と標準製剤の対数変換値の差の90%信頼区間は, いずれも log(0.80) ~ log(1.25)の範囲にあったことから, 水とともに投与した試験製剤と標準製剤は生物学的に同等な製剤であると判断された。

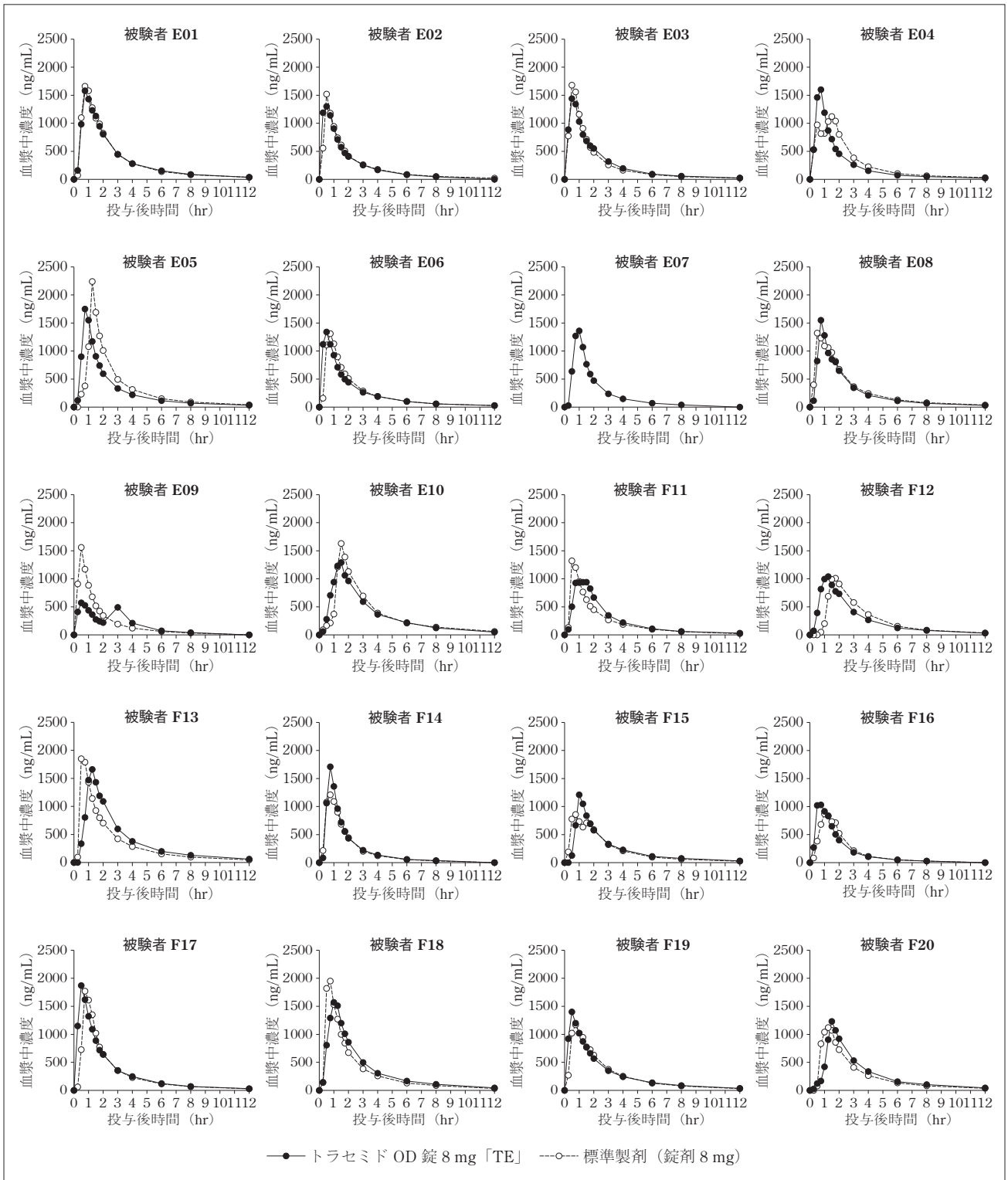


図5 個々の被験者における血漿中トラセミド濃度推移 (水なし投与試験)

2) 水なし投与試験

同等性判定パラメータである AUC_{0-12} 及び C_{max} について、対数変換値による分散分析結果を表12及び表13に示した。分散分析において、 AUC_{0-12} に関しては、被験者間変動、被験者/群及び時期に有

意差が認められ、 C_{max} に関しては、各要因間で有意差は認められなかった。製剤間の差は AUC_{0-12} 及び C_{max} ともに有意ではなかった。

同等性判定パラメータである AUC_{0-12} 及び C_{max} について、試験製剤と標準製剤の対数変換値の差及び

表9 AUC₀₋₁₂ の対数変換値を用いた分散分析 (水あり投与試験)

変動要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値
被験者間変動	19	0.314	0.017	28.826	< 0.0001
群又は持込	1	0.010	0.010	0.597	0.4497
被験者/群	18	0.304	0.017	29.451	< 0.0001
被験者内変動					
時 期	1	0.010	0.010	17.987	0.0005
薬 剤	1	0.000	0.000	0.342	0.5660
残 差	18	0.010	0.001		
総変動	39	0.335			

表10 C_{max} の対数変換値を用いた分散分析 (水あり投与試験)

変動要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値
被験者間変動	19	0.398	0.021	5.237	0.0005
群又は持込	1	0.001	0.001	0.051	0.8239
被験者/群	18	0.397	0.022	5.512	0.0004
被験者内変動					
時 期	1	0.006	0.006	1.517	0.2339
薬 剤	1	0.000	0.000	0.003	0.9559
残 差	18	0.072	0.004		
総変動	39	0.476			

表11 同等性判定パラメータの対数変換値の平均値の差及びその90%信頼区間 (水あり投与試験)

	AUC ₀₋₁₂	C _{max}
平均値の差	log(1.0103)	log(1.0026)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.9801) ~ log(1.0413)	log(0.9256) ~ log(1.0859)

その90%信頼区間を算出し、結果を表14に示した。AUC₀₋₁₂の対数変換値の平均値の差はlog(0.9984)、その90%信頼区間はlog(0.9737)~log(1.0238)であった。C_{max}の対数変換値の平均値の差はlog(0.9562)、その90%信頼区間はlog(0.8461)~log(1.0806)であった。同等性判定パラメータであるAUC₀₋₁₂及びC_{max}について、試験製剤と標準製剤の対数変換値の差の90%信頼区間は、いずれもlog(0.80)~log(1.25)の範囲にあったことから、水なしで投与した試験製剤と水とともに投与した標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

(3) 安全性

1) 水あり投与試験

発現した有害事象は、試験製剤で認められた「好中球数減少」の未知の事象1例のみであった(表

15)。重篤度は「非重篤」、程度は「軽度」、因果関係は「関連ないともいえない」、転帰は「回復」であった。死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との関連性が否定できない有害事象が認められたものの、今回の治験条件下における治験薬の安全性については特に問題ないものと判断された。

2) 水なし投与試験

発現した有害事象は、2例に第I期及び第II期で「血中ビリルビン増加」、1例に第I期で「血中尿酸増加」が認められ、計3例5件の有害事象の発現が認められた(表15)。治験薬別では試験製剤で2例(10.0%)に2件の「血中ビリルビン増加」、標準製剤で3例(15.8%)に2件の「血中ビリルビン増加」と1件の「血中尿酸増加」であった。いずれ

表 12 AUC₀₋₁₂ の対数変換値を用いた分散分析 (水なし投与試験)

変動要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値
被験者間変動	18	0.309	0.017	46.134	< 0.0001
群又は持込	1	0.001	0.001	0.057	0.8137
被験者/群	17	0.308	0.018	48.684	< 0.0001
被験者内変動					
時 期	1	0.009	0.009	23.492	0.0002
薬 剤	1	0.000	0.000	0.012	0.9151
残 差	17	0.006	0.000		
総変動	37	0.324			

表 13 C_{max} の対数変換値を用いた分散分析 (水なし投与試験)

変動要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値
被験者間変動	18	0.342	0.019	2.152	0.0605
群又は持込	1	0.017	0.017	0.866	0.3652
被験者/群	17	0.326	0.019	2.168	0.0602
被験者内変動					
時 期	1	0.018	0.018	2.027	0.1726
薬 剤	1	0.004	0.004	0.405	0.5328
残 差	17	0.150	0.009		
総変動	37	0.513			

表 14 同等性判定パラメータの対数変換値の平均値の差及びその 90%信頼区間 (水なし投与試験)

	AUC ₀₋₁₂	C _{max}
平均値の差	log(0.9984)	log(0.9562)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9737) ~ log(1.0238)	log(0.8461) ~ log(1.0806)

表 15 有害事象一覧 (水あり投与試験, 水なし投与試験)

試験	投与薬剤	有害事象名	重篤度 程度	処置	転帰	治験薬との因果関係
水あり投与	試験製剤	好中球数減少	非重篤 軽度	無	回復	関連ないともいえない
水なし投与	試験製剤	血中ビリルビン増加	非重篤 軽度	無	回復	関連ないともいえない
水なし投与	試験製剤	血中ビリルビン増加	非重篤 軽度	無	回復	関連ないともいえない
水なし投与	標準製剤	血中ビリルビン増加	非重篤 軽度	無	回復	関連ないともいえない
水なし投与	標準製剤	血中ビリルビン増加	非重篤 軽度	無	軽快	関連ないともいえない
水なし投与	標準製剤	血中尿酸増加	非重篤 軽度	無	回復	関連ないともいえない

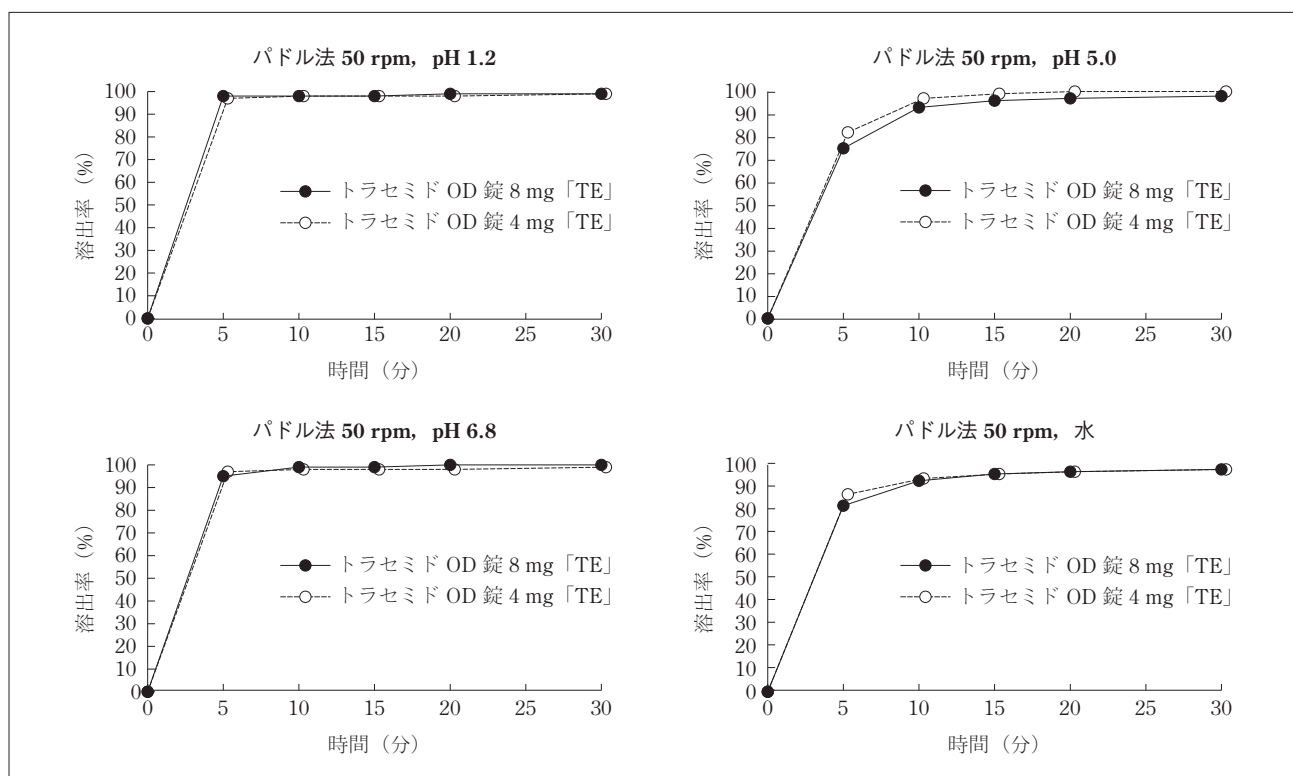


図6 トラセミド OD 錠 8 mg 「TE」 及びトラセミド OD 錠 4 mg 「TE」 の平均溶出曲線の比較 (n = 12)

表 16 トラセミド OD 錠 8 mg 「TE」 (標準製剤) 及びトラセミド OD 錠 4 mg 「TE」 (試験製剤) の比較時点における平均溶出率の比較

試験条件	比較時点	平均溶出率 (%)			判定
		標準製剤	試験製剤	差	
パドル法 50 rpm pH 1.2	15 分	98	98	0	適合 ¹⁾
パドル法 50 rpm pH 5.0	15 分	96	99	3	適合 ¹⁾
パドル法 50 rpm pH 6.8	15 分	99	98	1	適合 ¹⁾
パドル法 50 rpm 水	15 分	96	96	0	適合 ¹⁾

1) 判定基準：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。

の有害事象も「非重篤」, 「軽度」であり, 治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定され, 「副作用」として取り扱った。転帰はいずれも処置なく「回復」若しくは「軽快」し, 最終的にも基準値内に回復していることを確認した。死亡, その他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との関連性が否定できない有害事象が認められたものの, 今回の治験条件下における治験薬の安全性に

については特に問題ないものと判断された。

Ⅲ. トラセミド OD 錠 4 mg 「TE」 の生物学的同等性

1. 試験方法

トラセミド OD 錠 4 mg 「TE」と, ヒトを対象とした生物学的同等性試験によりルプラック[®]錠 8 mg との同等性が確認されたトラセミド OD 錠 8 mg

表 17 最終比較時点における試験製剤 (トラセミド OD 錠 4 mg 「TE」) の平均溶出率と試験製剤の個々の溶出率の比較

試験条件	最終比較時点	錠剤 No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	平均値	差の最大値	判定
パドル法 50 rpm pH 1.2	15分	個々の溶出率 (%)	99	99	98	98	98	98	98	98	98	97	98	97	98	—	適合 ¹⁾
		平均溶出率と個々の差 (%)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	—	1	
パドル法 50 rpm pH 5.0	15分	個々の溶出率 (%)	99	100	99	100	98	100	99	97	99	99	98	98	99	—	適合 ¹⁾
		平均溶出率と個々の差 (%)	0	1	0	1	1	1	0	2	0	0	1	1	—	2	
パドル法 50 rpm pH 6.8	15分	個々の溶出率 (%)	99	97	98	99	97	96	99	98	99	99	97	99	98	—	適合 ¹⁾
		平均溶出率と個々の差 (%)	1	1	0	1	1	2	1	0	1	1	1	1	—	2	
パドル法 50 rpm 水	15分	個々の溶出率 (%)	97	96	97	97	97	95	95	96	96	96	96	96	96	—	適合 ¹⁾
		平均溶出率と個々の差 (%)	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	—	1	

1) 判定基準：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。

「TE」の生物学的同等性は、「含量違い同等性試験ガイドライン」に従って添加剤の含有率の差を計算して求めた両者の処方変更水準がB水準であったことから、「含量違い同等性試験ガイドライン」が要求する試験として、溶出試験により検討した。溶出試験は、トラセミド OD 錠 4 mg 「TE」及びトラセミド OD 錠 8 mg 「TE」各1錠で比較検討した。

試験製剤にはトーアエイヨー株式会社で製造されたトラセミド OD 錠 4 mg 「TE」のロット番号 SL0403 を用いた。標準製剤にはトラセミド OD 錠 8 mg 「TE」のロット番号 SL0803 を選択した。

2. 結果及び考察

標準製剤と試験製剤につき、毎分50回転のパドル法で、試験液に pH 1.2, pH 5.0, pH 6.8 及び水を用いて、試験回数12ベッセルで溶出試験を行った。各試験条件における標準製剤と試験製剤の平均溶出曲線の比較を図6、比較時点における標準製剤と試験製剤の平均溶出率の比較、溶出挙動の類似性の判定を表16、最終比較時点における試験製剤の平均溶出率と試験製剤の個々の溶出率の差を表17に示す。

「含量違い同等性試験ガイドライン」の溶出挙動

の同等性の判定に従って、標準製剤及び試験製剤の溶出挙動を比較したところ、すべての溶出条件において平均溶出率は、標準製剤が15分以内に85%以上溶出し、試験製剤も15分以内に85%以上溶出した。個々の溶出率では、最終比較時点である15分における試験製剤の平均溶出率と試験製剤の個々の溶出率の差の最大値は、pH 5.0 及び pH 6.8 の試験液で2%、pH 1.2 の試験液及び水で1%であり、試験製剤の個々の溶出率はいずれも試験製剤の平均溶出率±15%の範囲であった。

以上のとおり、「含量違い同等性試験ガイドライン」に従って評価した結果、平均溶出率及び個々の溶出率ともに溶出挙動の同等性の判定基準に適合し、両製剤の溶出挙動は同等と判定されたことから、生物学的に同等と判断された。

IV. まとめ

トラセミド OD 錠 8 mg 「TE」と標準製剤であるルプラック[®]錠 8 mg の生物学的同等性を検討した。その結果、水あり投与試験及び水なし投与試験のいずれにおいても、両製剤の AUC₀₋₁₂ 及び C_{max} の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれも

$\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあり、両製剤は生物学的に同等と判定された。

また、トラセミド OD錠 8 mg 「TE」とトラセミド OD錠 4 mg 「TE」の溶出挙動は同等と判定されたことから、両製剤は生物学的に同等と判断された。

以上より、トラセミド OD錠 8 mg 「TE」及びトラセミド OD錠 4 mg 「TE」は服用時の水の有無に関わらずルブラック®錠の同一用量と生物学的に同等であり、臨床上有用な製剤であると考えられる。

参 考 文 献

1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン〔平成9

年12月22日、医薬審第487号（平成13年5月31日、医薬審発786号、平成18年11月24日、薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日、薬食審査発0229第10号にて一部改正）〕

- 2) 剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン〔平成13年5月31日、医薬審発第783号、平成24年2月29日、薬食審査発0229第10号にて一部改正〕
- 3) 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〔平成12年2月14日、医薬審第64号（平成18年11月24日、薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日、薬食審査発0229第10号にて一部改正）〕