

テルミサルタン錠 80mg 「TCK」の生物学的同等性試験

—バイオアベイラビリティの比較—

辰巳化学株式会社

はじめに

テルミサルタンは、アンギオテンシンⅡ受容体のサブタイプ AT₁受容体の拮抗薬である。内因性昇圧物質のアンギオテンシンⅡに対して受容体レベルで競合的に拮抗することにより降圧作用を現す。

今回、テルミサルタン錠 80mg 「TCK」とミカルディス®錠 80mg の生物学的同等性を検討するため、「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」という) に従い、日本人健康成人男子を対象として、絶食時に経口投与し、血漿中のテルミサルタンの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。

I. 試験方法

1. 治験薬

試験製剤としてテルミサルタン錠 80mg 「TCK」(辰巳化学株式会社) (以下、「試験製剤」という) を、標準製剤としてミカルディス®錠 80mg (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社) (以下、「標準製剤」という) を用いた。

2. 被験者

健康な成人男子志望者の中から、事前の健康診断および臨床検査において臨床的に問題がないと判断された 24 名を被験者とした。被験者の年齢および BMI を Table 1 に示した。

3. 実験計画

投与スケジュールを Table 1 に示した。試験は 2 群 2 期のラテン方格法により行い、休薬期間は 14 日間とした。また被験者 24 名は 12 名ずつの 2 群に無作為に割り付けた。

4. 投与方法および投与量

投与スケジュールに従い、各製剤とも 1 錠 (テルミサルタン 80 mg) を水 150 mL と共に服用した。なお投与前 10 時間以上および投与後 4 時間は絶食とした。

5. 血液試料採取方法

血漿中薬物濃度測定用の採血は、投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48 および 72 時間の計 15 回行った。採血については、前腕静脈より 10 mL をヘパリンナトリウム加真空採血管を用いて採血し、冷却遠心分離により得られた血漿を分取し、測定まで -20℃以下で凍結保存した。

6. 血漿中濃度測定対象物および測定方法

テルミサルタンを測定対象として HPLC-蛍光法により測定した。

なお、定量限界 (2.00 ng/mL) 未満の測定値は「0」として解析した。

7. データ解析

生物学的同等性を検討する比較項目として、AUC_t および C_{max} を用いた。AUC_t は台形法により、C_{max} は血漿中テルミサルタン濃度の最高実測値とし算出した。

統計解析は、同等性試験ガイドラインおよび文献^{2)~4)}の方法に準じて行った。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)~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であると判定した。

Table 1 投与スケジュール

被験者	年齢 (歳)	BMI	投与スケジュール		
			I 期	休薬期間	II 期
1	34	20.7	試験製剤 1 錠	14 日間	標準製剤 1 錠
2	23	19.7			
3	20	19.3			
4	39	19.5			
5	37	18.5			
6	31	23.6			
7	23	20.8			
8	28	19.0			
9	31	22.1			
10	22	22.5			
11	34	20.0			
12	31	24.8			
13	36	19.1	標準製剤 1 錠		試験製剤 1 錠
14	35	19.1			
15	23	19.9			
16	31	23.1			
17	27	19.9			
18	22	20.7			
19	21	21.5			
20	23	21.2			
21	22	22.8			
22	39	23.1			
23	29	21.8			
24	28	23.1			

II. 結果

1. 薬物濃度および薬物動態

試験製剤と標準製剤投与後の平均血漿中濃度の時間的推移を Fig 1 および Table 2 に、各被験者における血漿中濃度推移を Fig 2 および Fig 3 に、薬物動態パラメ

ータについては Table 3 に示した。

両製剤とも投与後血漿中テルミサルタン濃度が上昇し、試験製剤で 1.41 ± 0.55 時間、標準製剤で 1.11 ± 0.49 時間に T_{max} に達した。また、 C_{max} は試験製剤で 967.17 ± 561.95 ng/mL、標準製剤で 1046.37 ± 616.79 ng/mL であった。 AUC_t は試験製剤で 4608.82 ± 2449.08 ng·hr/mL、標準製剤で 4587.43 ± 2383.17 ng·hr/mL であった。

2. バイオアベイラビリティの比較

試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータにおける分散分析の結果を Table 4 に示した。また、得られた AUC_t および C_{max} について試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間を Table 5 に示した。

試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、 AUC_t では $\log(0.94) \sim \log(1.06)$ 、 C_{max} では $\log(0.81) \sim \log(1.09)$ であり、いずれも同等性試験ガイドラインで要求される $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

3. 安全性

本治験において試験製剤投与群において 24 例中 1 例 1 件に副作用と判断された有害事象が認められた。標準製剤投与群において有害事象は認められなかった。

また、死亡、その他の重篤な有害事象が認められなかったことから、安全性に問題はないと判断された。

III. 考察

健康成人男子 24 名を対象とし、テルミサルタン錠 80mg 「TCK」とミカルデイス®錠 80mg を 2 剤 2 期のクロスオーバー法で経口投与し、経時的な血漿中濃度から求めた AUC_t および C_{max} について両製剤のバイオアベイラビリティを比較し、生物学的同等性を検証した。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤の平均値の差の 90% 信頼区間は、同等性試験ガイドラインにて規定されている $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であったことより、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

Fig 1 平均血漿中濃度推移

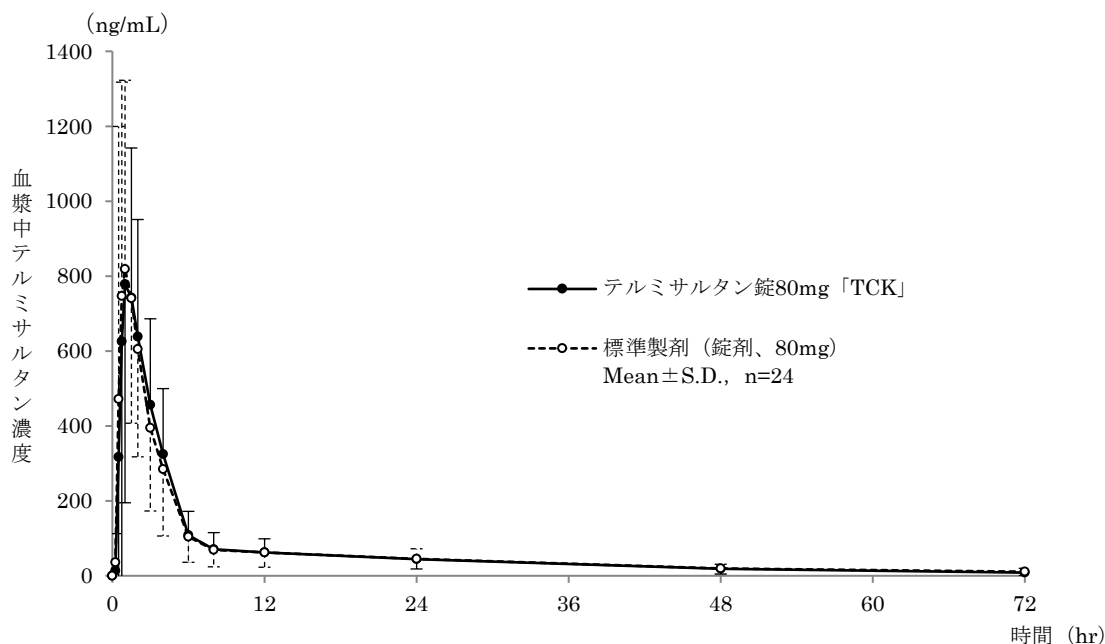


Fig 2 各被験者における血漿中濃度推移 (試験製剤先行群)

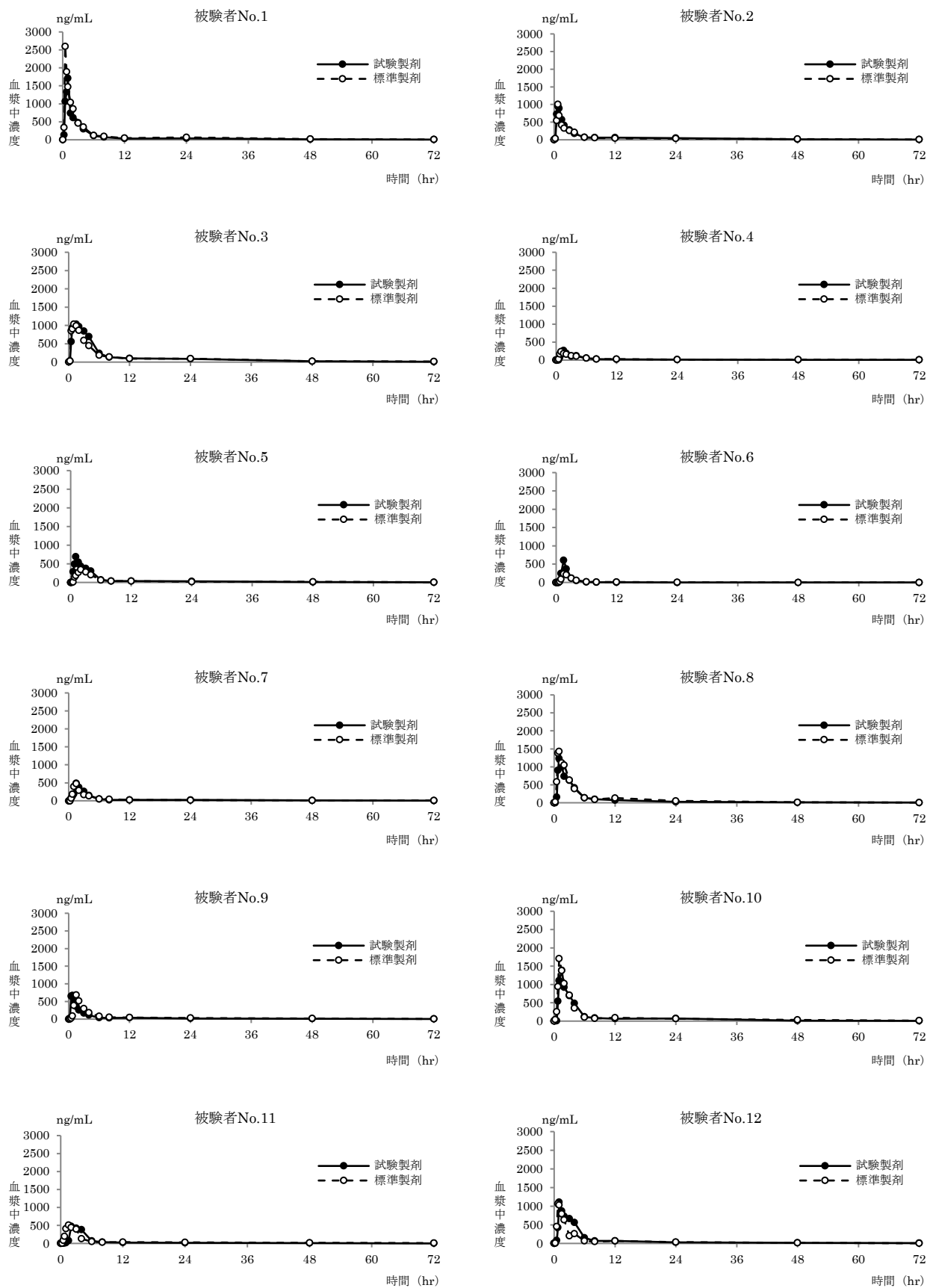


Fig 3 各被験者における血漿中濃度推移（標準製剤先行群）

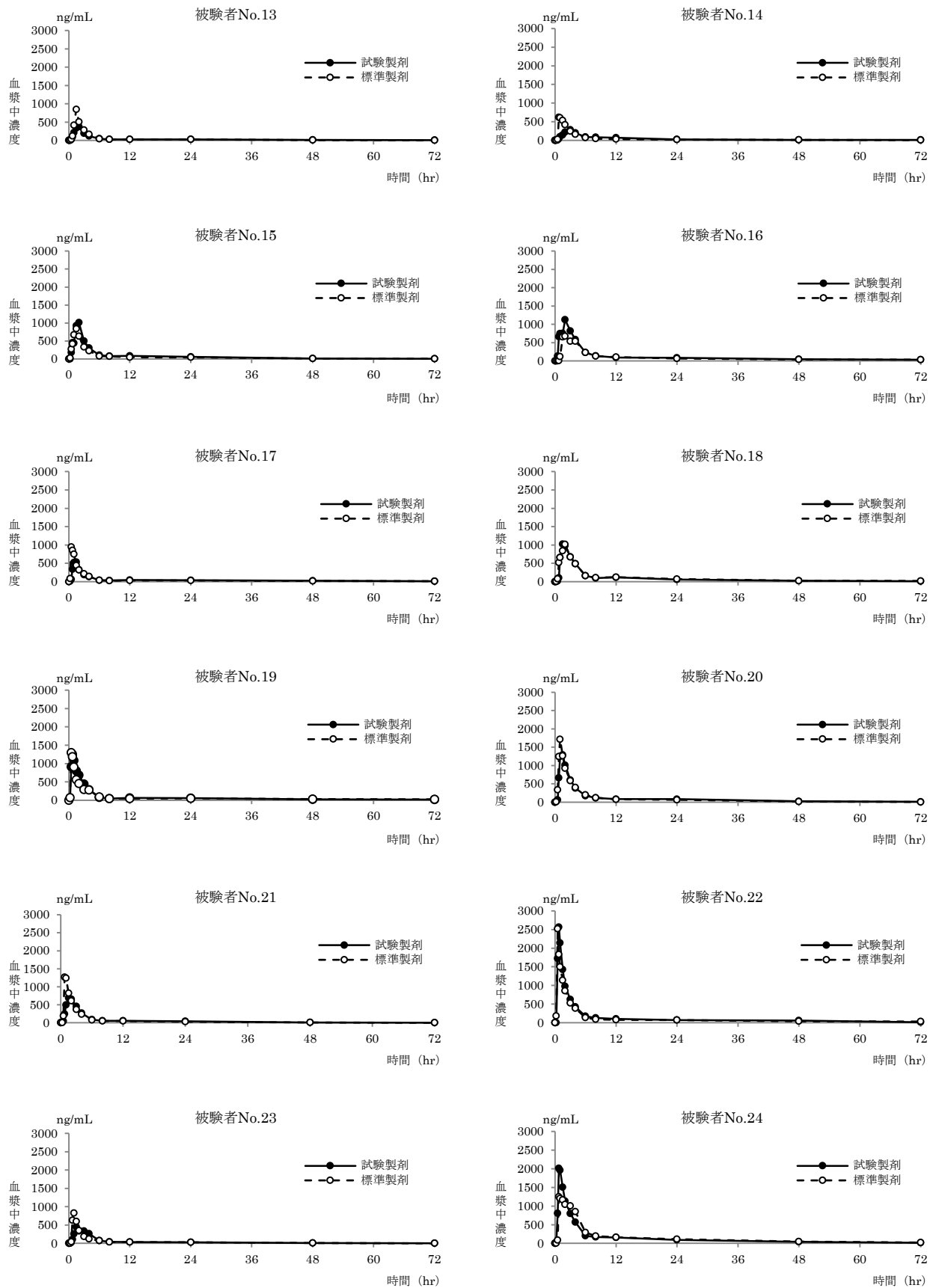


Table 2 テルミサルタン錠 80mg 「TCK」 および標準製剤の平均血漿中濃度

薬剤名		血漿中濃度 (ng/mL)									
		0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	6	8
テルミサルタン錠 80mg 「TCK」	平均値	13.91	316.54	625.79	778.35	742.38	638.11	456.03	324.52	108.22	70.90
	±S.D.	28.81	447.51	646.04	583.38	399.63	312.98	230.02	175.19	63.79	44.36
標準製剤 (錠剤、80mg)	平均値	35.72	471.73	747.00	818.78	740.85	604.76	394.71	284.59	104.58	69.11
	±S.D.	76.84	727.74	570.69	503.93	333.60	287.20	221.75	178.33	68.54	45.14

	12	24	48	72
平均値	62.14	44.74	18.64	8.87
±S.D.	36.60	26.48	13.89	8.11
平均値	62.09	45.19	19.39	10.77
±S.D.	39.21	26.91	11.37	9.26

(n=24)

Table 3 テルミサルタン錠 80mg 「TCK」 と標準製剤の AUC_t、C_{max}、T_{max} および T_{1/2}

薬剤名	AUC _t (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
テルミサルタン錠 80mg 「TCK」	4608.82±2449.08	967.17±561.95	1.41±0.55	22.71±8.34
標準製剤 (錠剤、80mg)	4587.43±2383.17	1046.37±616.79	1.11±0.49	24.65±10.28

(平均値±S.D., n=24)

Table 4 分散分析の結果

パラメータ	変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
AUC _t	被験者間変動	1	0.310327	0.310327	2.5359	0.1255
	群	1	0.310327	0.310327	2.5359	0.1255
	個体間変動	22	2.692197	0.122373	45.7724	0.0000
	被験者内変動					
	薬剤	1	0.000005	0.000005	0.0017	0.9673
C _{max}	時期	1	0.003040	0.003040	1.1370	0.2979
	個体内変動	22	0.058817	0.002674		
	被験者間変動	1	0.127994	0.127994	1.0349	0.3201
	群	1	0.127994	0.127994	1.0349	0.3201
	個体間変動	22	2.720864	0.123676	7.1925	0.0000
C _{max}	被験者内変動					
	薬剤	1	0.009812	0.009812	0.5706	0.4580
	時期	1	0.045462	0.045462	2.6439	0.1182
	個体内変動	22	0.378290	0.017195		

Table 5 テルミサルタン錠 80mg 「TCK」 と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間

項目	AUC _t	C _{max}
試験製剤と標準製剤の 対数値の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.94)~log(1.06)	log(0.81)~log(1.09)

- 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：別紙（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）
- 2) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説．医薬品研究 13：1106－1119, 1982
- 3) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説—統計解析 その 2—．医薬品研究 13：1267－1271, 1982
- 4) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説—統計解析 その 3—．医薬品研究 15：123－133, 1984