



テラムロ[®]配合錠 AP「日医工」および テラムロ[®]配合錠 BP「日医工」の 健康成人における生物学的同等性試験

中川美聡¹⁾ / 萩中健太郎²⁾ / 新村美和²⁾ / 中根俊治²⁾

Bioequivalence study of TERAMURO TABLETS AP「NICHIIKO」and TERAMURO TABLETS BP「NICHIIKO」on healthy adults

Misato NAKAGAWA, et al., *Hakata Clinic*

はじめに

テルミサルタンとアムロジピンの配合剤は、高血圧症の治療に用いられ、単剤で降圧目標が達成できない場合、服薬錠数を少なくして服薬アドヒアランスを向上することが期待できる。

テルミサルタンは強力で持続的な降圧効果を示すアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬であり、持続性Ca拮抗薬であるアムロジピンと組み合わせることで、24時間にわたり強力で安定した降圧効果を示す。

日医工(株)が開発したテラムロ[®]配合錠 AP「日医工」〔1錠中テルミサルタン 40 mg/アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg (アムロジピンとして 5 mg) を含有〕およびテラムロ[®]配合錠 BP「日医工」〔1錠中テルミサルタン 80 mg/アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg (アムロジピンとして 5 mg) を含有〕(以下、「試験製剤」と略す)は、先発医薬品であるミカムロ[®]配合錠 AP〔1錠中テルミサルタン 40 mg/アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg (アムロジピンとして 5 mg) を含有〕およびミカムロ[®]配合錠 BP〔1錠中テルミサルタン 80 mg/アムロジピンベシル酸

表1 治験薬

製剤	AP 製剤		BP 製剤	
	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤
販売名	テラムロ [®] 配合錠 AP「日医工」	ミカムロ [®] 配合錠 AP	テラムロ [®] 配合錠 AP「日医工」	ミカムロ [®] 配合錠 BP
ロット番号	TEL40AML5TC-5	389092	TEL80AML5TC-5	389030
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錠中テルミサルタン 40 mg/アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg (アムロジピンとして 5 mg) を含有		1錠中テルミサルタン 80 mg/アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg (アムロジピンとして 5 mg) を含有	

1) 医療法人相生会 博多クリニック 2) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : テルミサルタン, アムロジピンベシル酸塩, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

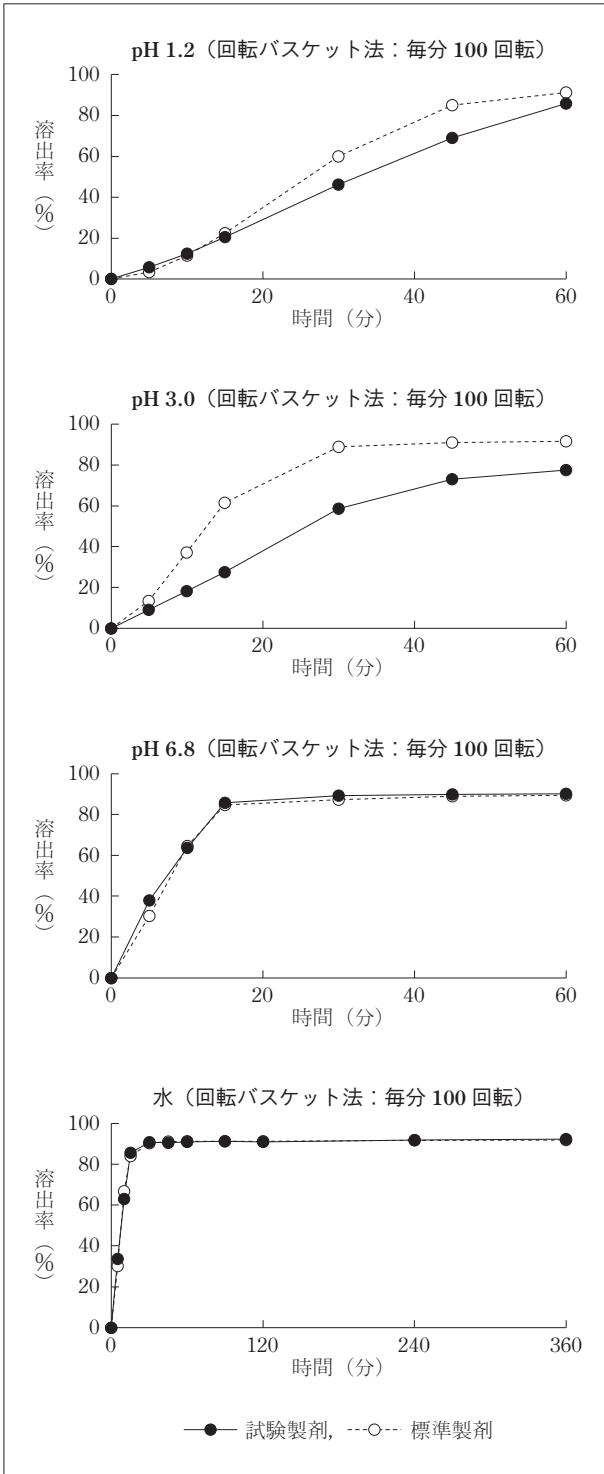


図1 テルミサルタン溶出試験結果〈AP製剤〉

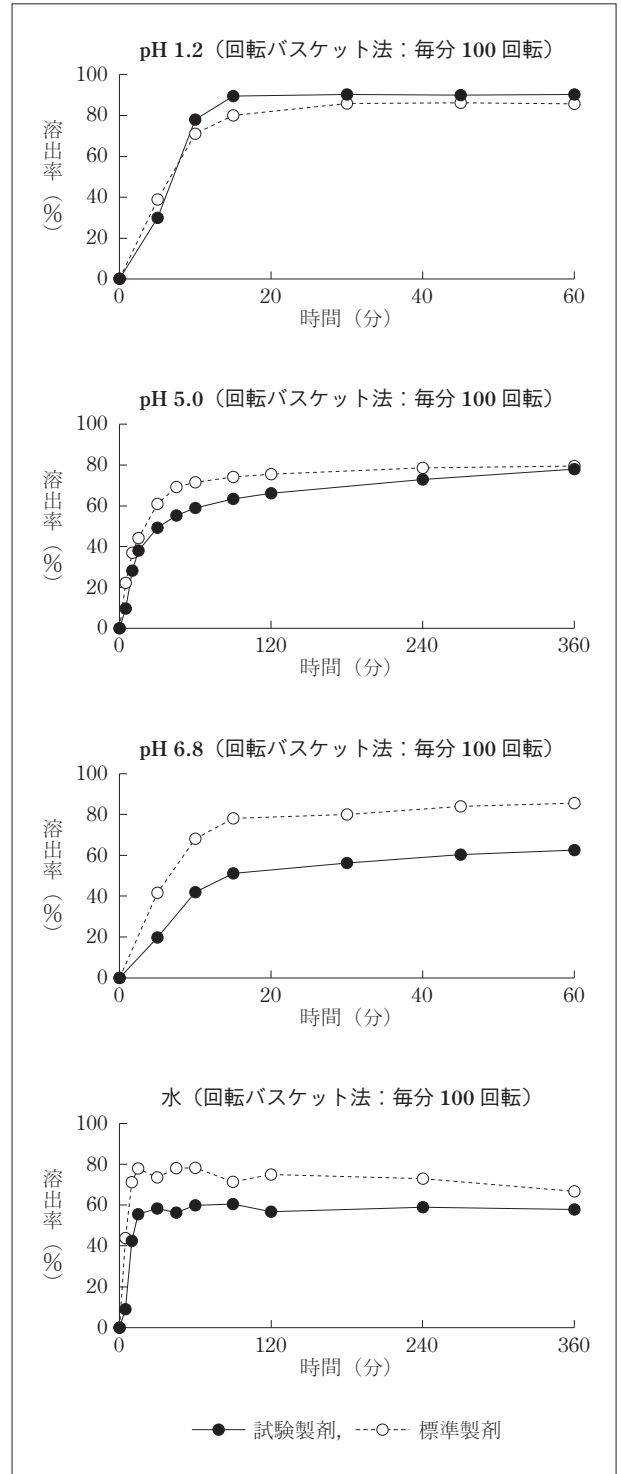


図2 アムロジピン溶出試験結果〈AP製剤〉

塩 6.93 mg (アムロジピンとして 5 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、テラムロ[®]配合錠 AP「日医工」とミカムロ[®]配合錠 AP (以下、「AP 製剤」と略す), およびテラムロ[®]配合錠 BP「日医工」とミカムロ[®]配合錠

BP (以下、「BP 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。

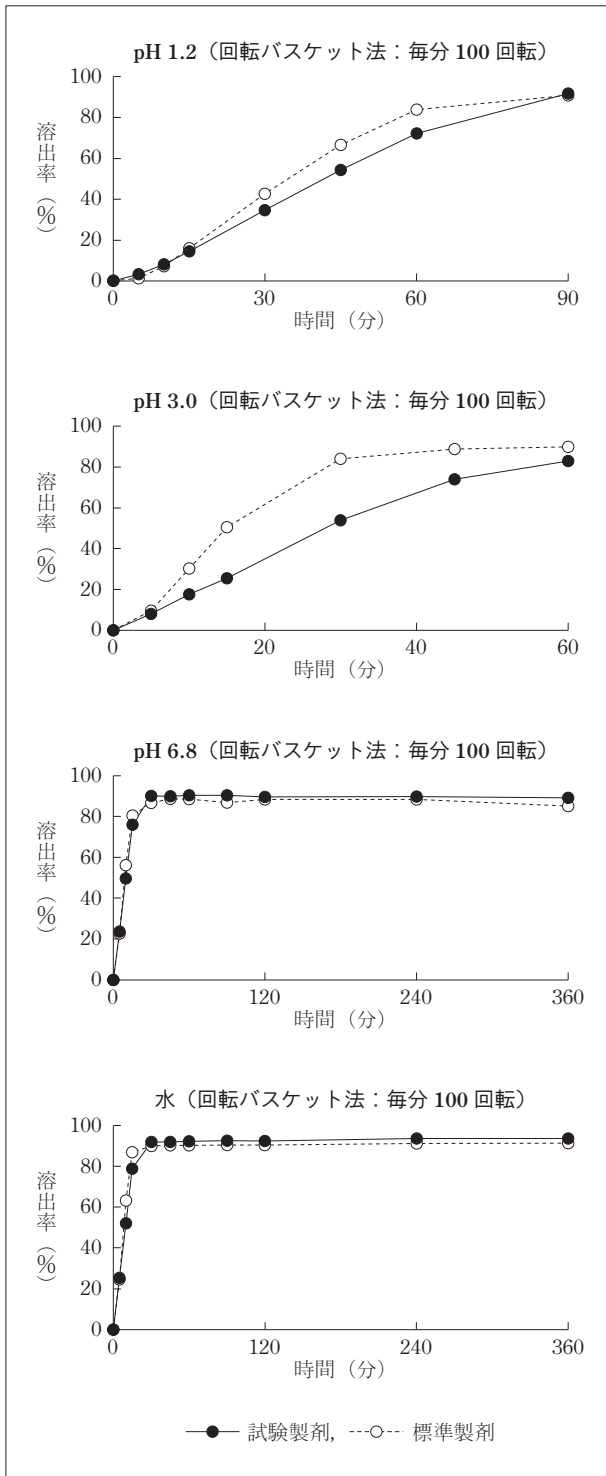


図3 テルミサルタン溶出試験結果〈BP製剤〉

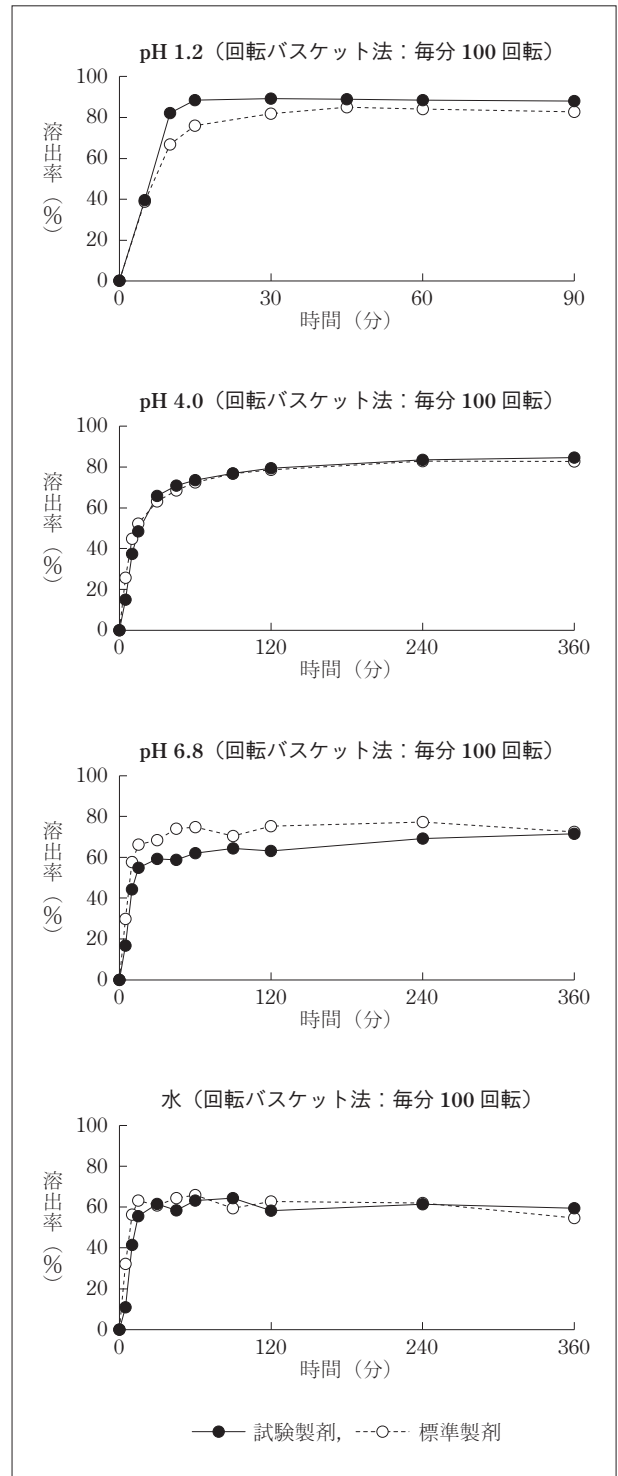


図4 アムロジピン溶出試験結果〈BP製剤〉

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の基準に関する省令（省令GCP）を遵守して医療法人相生会 博多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、テルミサルタンおよびアムロジピンそれぞれについて、AP製剤お

表2 治験デザイン

被験者識別コード	第I期	休薬期間	第II期
N2085-A01 ~ A12 N2086-A01 ~ A12	試験製剤投与	10日間以上	標準製剤投与
N2085-B01 ~ B12 N2086-B01 ~ B12	標準製剤投与		試験製剤投与

表3 治験スケジュール

	時刻	経過時間	薬剤投与	測定用採血		自覚症状 他覚所見	診察	体温 脈拍 血圧 心電図	臨床検査 (採血・採尿)	食事
				テルミサルタン	アムロジピン					
前日	15:00									
	19:00									○
1日目	6:00 ~ 9:00			○	○		○	○	○	
	9:00	0	○							
	9:20	0.333		○						
	9:40	0.667		○						
	10:00	1		○						
	10:30	1.5		○						
	11:00	2		○			○	○ *2		
	12:00	3		○	○					
	13:00	4		○						○ *1
	14:00	5		○	○					
	15:00	6			○		○	○ *2		
	16:30	7.5		○	○					
	18:00	9			○					
	19:00	10								○
2日目	9:00	24		○	○		○	○ *2		○ *1
	13:00	28								○
	19:00	34								○
3日目	9:00	48		○	○		○	○ *2		○ *1
	13:00	52								○
	19:00	58								○
4日目	9:00	72		○	○		○	○ *2		○ *1
	13:00	76								○
	19:00	82								○
5日目	9:00	96			○		○	○	○	○ *1
	11:00									

*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: 心電図を除く

よびBP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。

AP製剤については, テルミサルタンのpH 3.0

(100 rpm) およびアムロジピンのpH 6.8 (100 rpm) ならびに水 (100 rpm) を除くすべての試験条件において判定基準に適合した。なお, テルミサ

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, Glu, Na, K, Cl, CRP
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

ルトンの pH 3.0 (100 rpm) およびアムロジピンの pH 6.8 (100 rpm) ならびに水 (100 rpm) において著しい差は認められなかった (図1および図2)。

BP 製剤については, テルミサルタンの pH 3.0 (100 rpm) を除くすべての試験条件において判定基準に適合した。なお, テルミサルタンの pH 3.0 (100 rpm) において著しい差は認められなかった (図3および図4)。

また, 試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°C, 相対湿度 75%) における 6 ヶ月の安定性試験を実施したところ, AP 製剤および BP 製剤のいずれについても, 規格に適合した。

2. 被験者

本試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試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, 試験責任医師によって試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。

AP 製剤および BP 製剤の各試験に参加した被験者数は, それぞれ 24 名であった。また年齢は, 21 ~ 38 (平均 \pm 標準偏差: 26.7 ± 5.3) 歳および 20 ~ 36 (25.8 ± 4.4) 歳で, 体重は 49.9 ~ 77.8 (63.0 ± 7.2) kg および 56.5 ~ 76.0 (64.9 ± 5.4) kg であった。

3. 試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に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. 試験スケジュール

第 I 期および第 II 期ともに, 表 3 に示す試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) 試験薬投与前の健康状態

第 I 期試験薬投与前には, 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, 薬剤の使用等を試験責任 (分担) 医師による問診により確認した。また, 第 II 期試験薬投与前には, 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

試験薬投与後から諸検査終了までの間, 試験責任 (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, 被験者による試験責任 (分担) 医師への報告により確認した。

3) 生理学的検査

試験薬投与前, 試験薬投与 2, 6, 24, 48, 72 および 96 時間後に体温, 脈拍および血圧の測定を実施し, 試験薬投与前, 試験薬投与 96 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

試験薬投与前日, 試験薬投与 96 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。

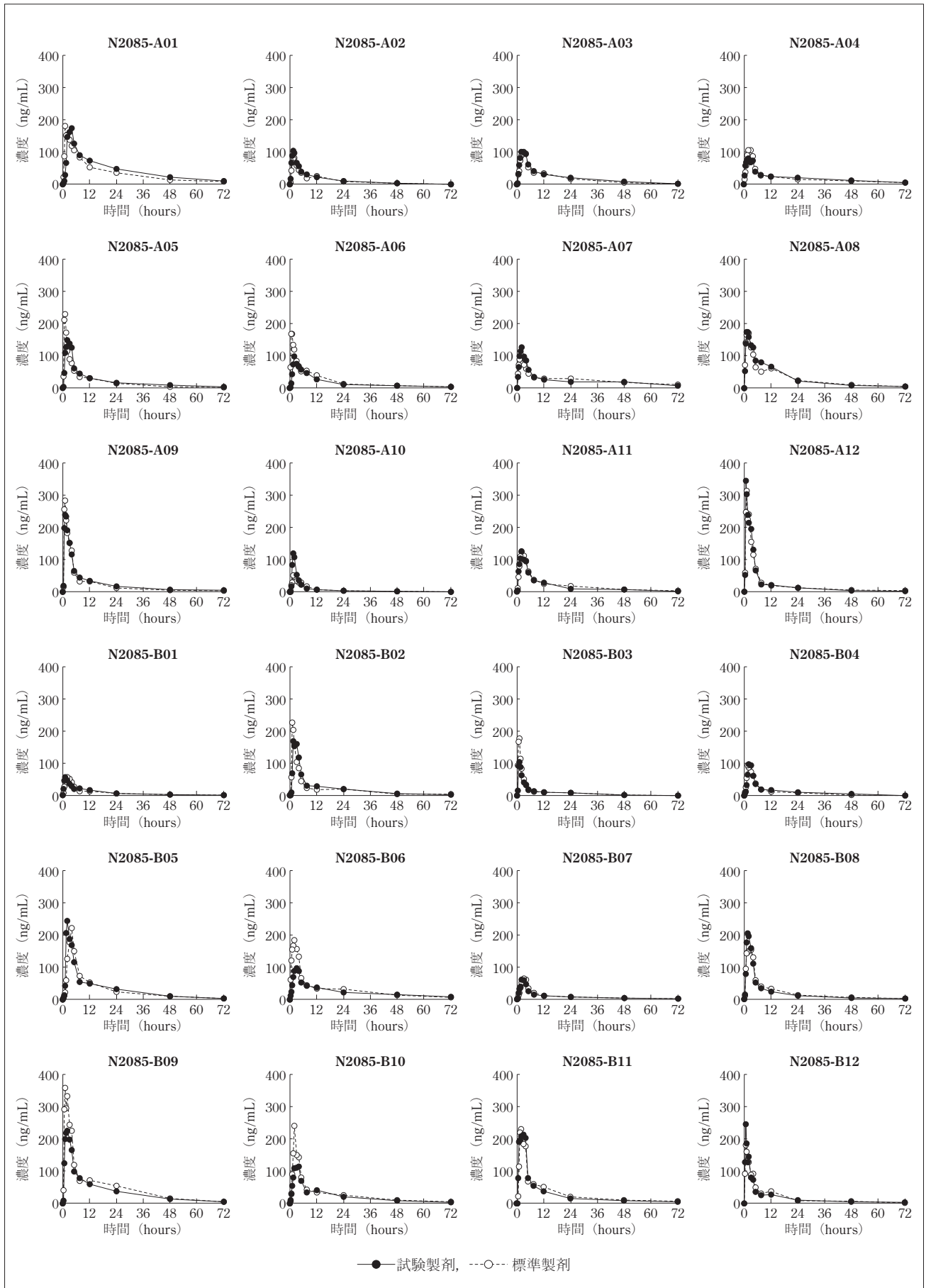


図5 個々の被験者の血漿中テルミサルタン濃度推移〈AP製剤〉

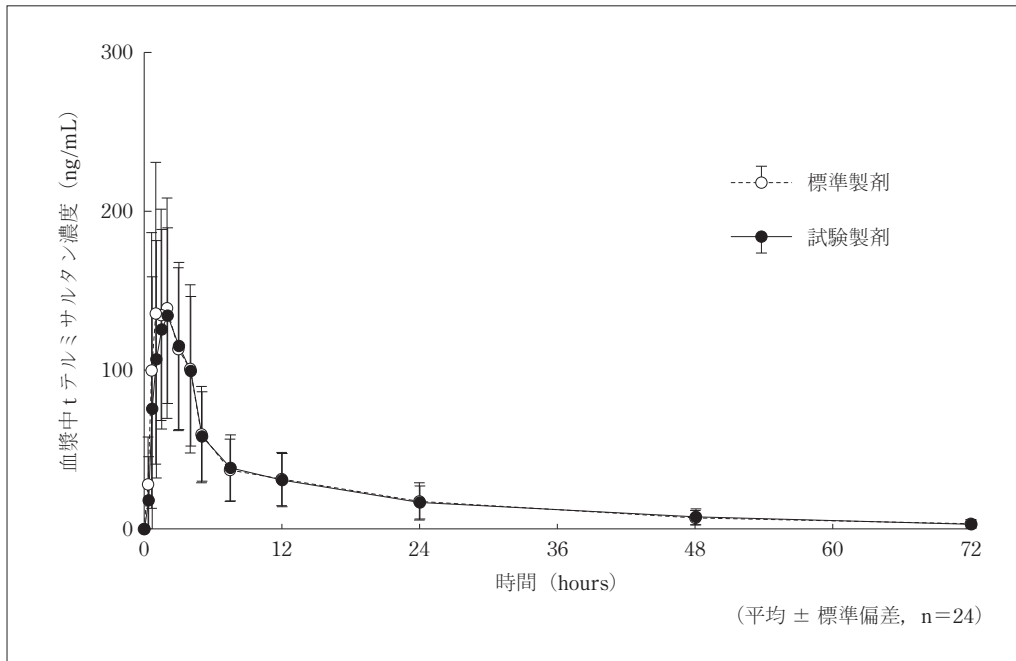


図6 平均血漿中テルミサルタン濃度〈AP製剤〉

表5 薬物動態パラメータ (テルミサルタン) 〈AP製剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	152.4 ± 71.4	170.1 ± 82.5
AUC_t (ng·hr/mL)	1471.2 ± 666.2	1500.5 ± 722.3
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	1582.7 ± 730.8	1610.8 ± 779.6
t_{max} (hr)	1.89 ± 0.89	1.81 ± 0.89
$t_{1/2}$ (hr)	20.4 ± 5.6	20.0 ± 5.9
MRT (hr)	16.1 ± 3.6	15.5 ± 3.3

(平均 ± 標準偏差, n = 24)

6. 血漿中濃度の測定

1) 測定対象および測定方法

テルミサルタンおよびアムロジピンを測定対象とし、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、定量下限未満を N.D. とした。

2) 採血時間および採血方法

テルミサルタンについては、治験薬投与前、治験薬投与 0.333, 0.667, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 7.5, 12, 24, 48 および 72 時間後 (計 14 時点)、アムロジピンは治験薬投与前、投与 3, 5, 6, 7.5, 9, 12, 24, 48, 72 および 96 時間後 (計 11 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(株)) 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

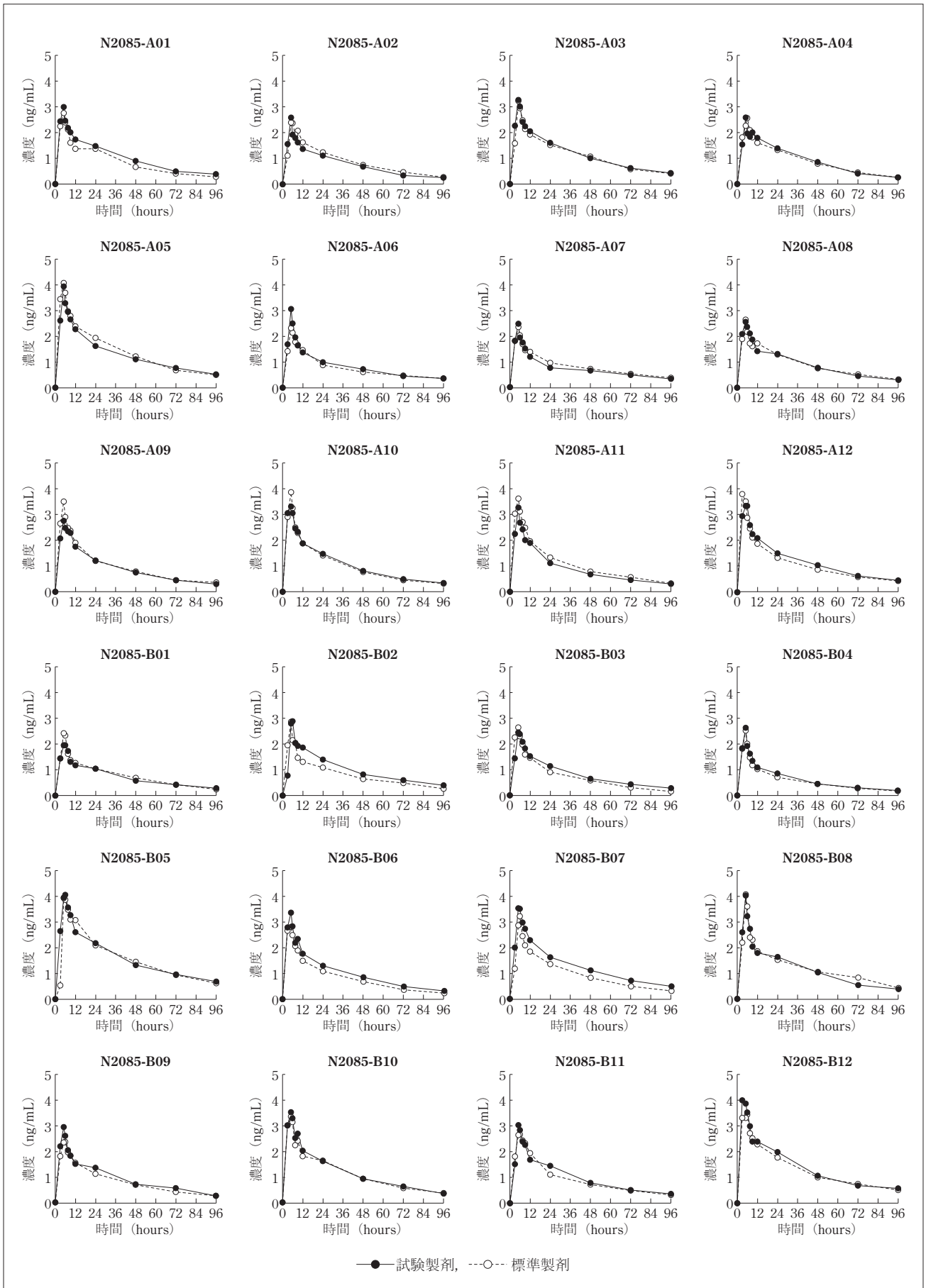


図7 個々の被験者の血漿中アムロジピン濃度推移 (AP製剤)

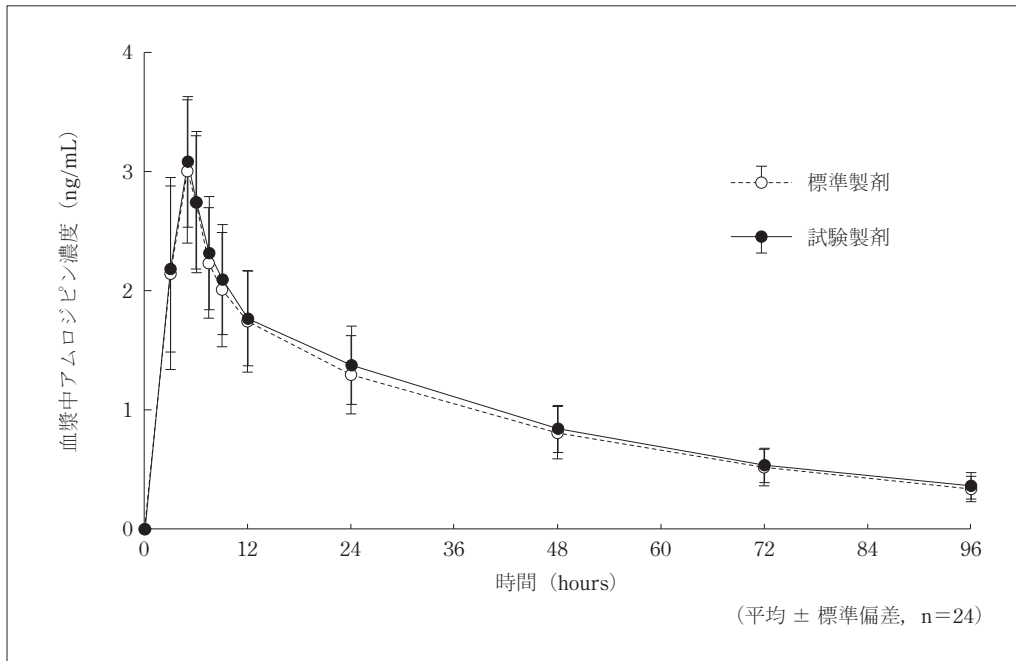


図8 平均血漿中アムロジピン濃度〈AP製剤〉

表6 薬物動態パラメータ (アムロジピン) 〈AP製剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	3.10 ± 0.56	3.05 ± 0.61
AUC_t (ng•hr/mL)	97.1 ± 21.7	93.4 ± 21.8
AUC_{∞} (ng•hr/mL)	118.1 ± 28.8	112.4 ± 28.0
t_{max} (hr)	5.00 ± 0.51	5.13 ± 0.61
$t_{1/2}$ (hr)	39.2 ± 5.7	38.0 ± 7.6
MRT (hr)	32.8 ± 1.4	32.5 ± 1.8

(平均 ± 標準偏差, n = 24)

(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. 血漿中濃度推移〈AP製剤〉

1) テルミサルタン

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1.89 ± 0.89時間後に C_{max} 152.4 ± 71.4 ng/mL に達した。標準製剤においては、投与1.81 ± 0.89時間後に C_{max} 170.1 ± 82.5 ng/mL に達した。また、 AUC_t は試験製剤が 1471.2 ± 666.2 ng•hr/mL、標準製剤が 1500.5 ± 722.3 ng•hr/mL となり、

AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ 93.5 ± 4.2% および 93.7 ± 4.5% を示した。

2) アムロジピン

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アムロジピン濃度推移を図7に、平均血漿中アムロジピン濃度推移を図8に、薬物動態パラメータを表6に示した。

試験製剤の血漿中アムロジピン濃度は、投与5.00 ± 0.51時間後に C_{max} 3.10 ± 0.56 ng/mL に達した。標準製剤においては、投与5.13 ± 0.61時間後に C_{max} 3.05 ± 0.61 ng/mL に達した。また、 AUC_t は試験製剤が 97.1 ± 21.7 ng•hr/mL、標準製剤が 93.4 ± 21.8 ng•hr/mL となり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ 82.6 ± 3.9% および 83.6 ± 4.8% を示した。

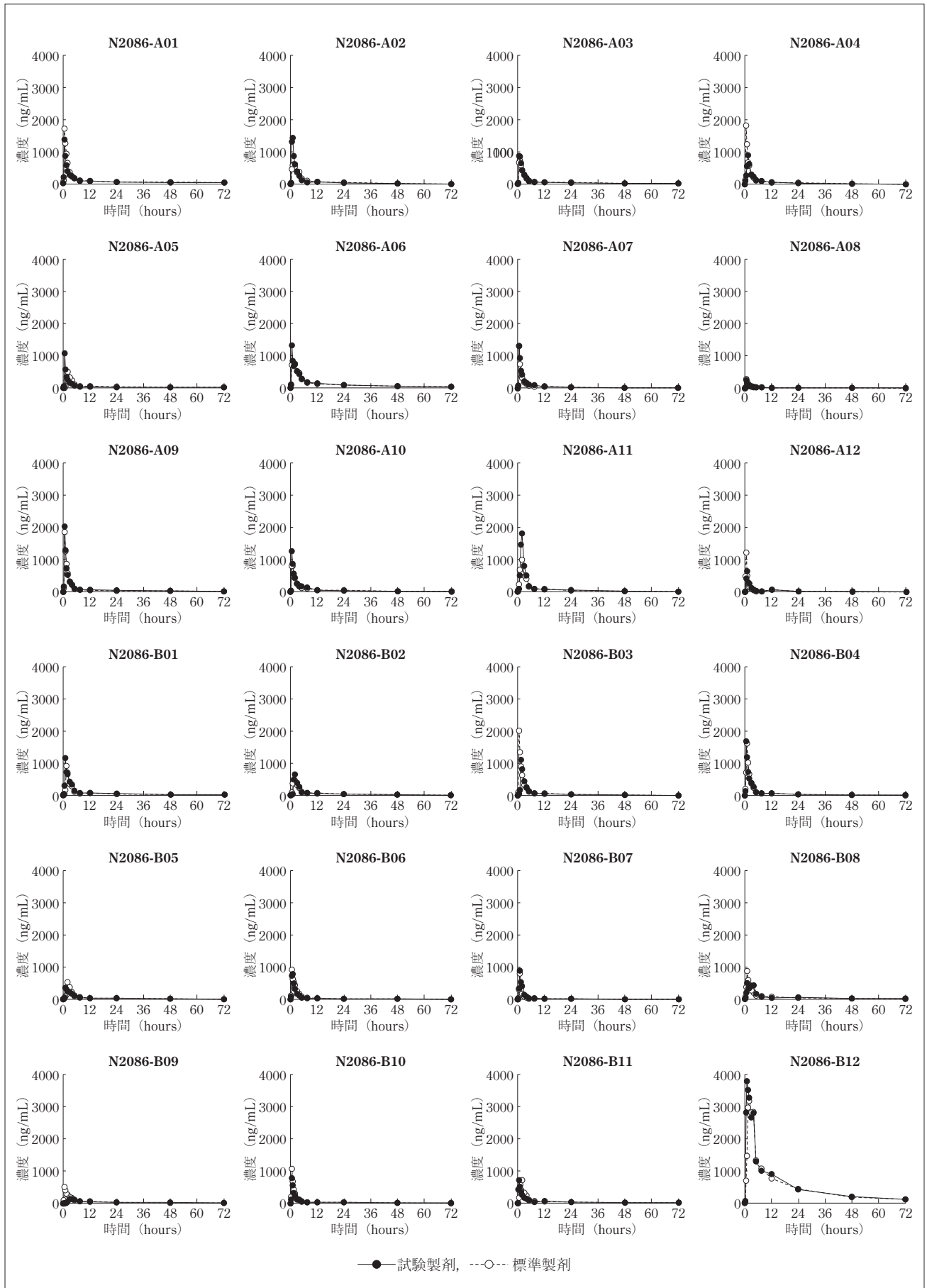


図9 個々の被験者の血漿中テルミサルタン濃度推移〈BP製剤〉

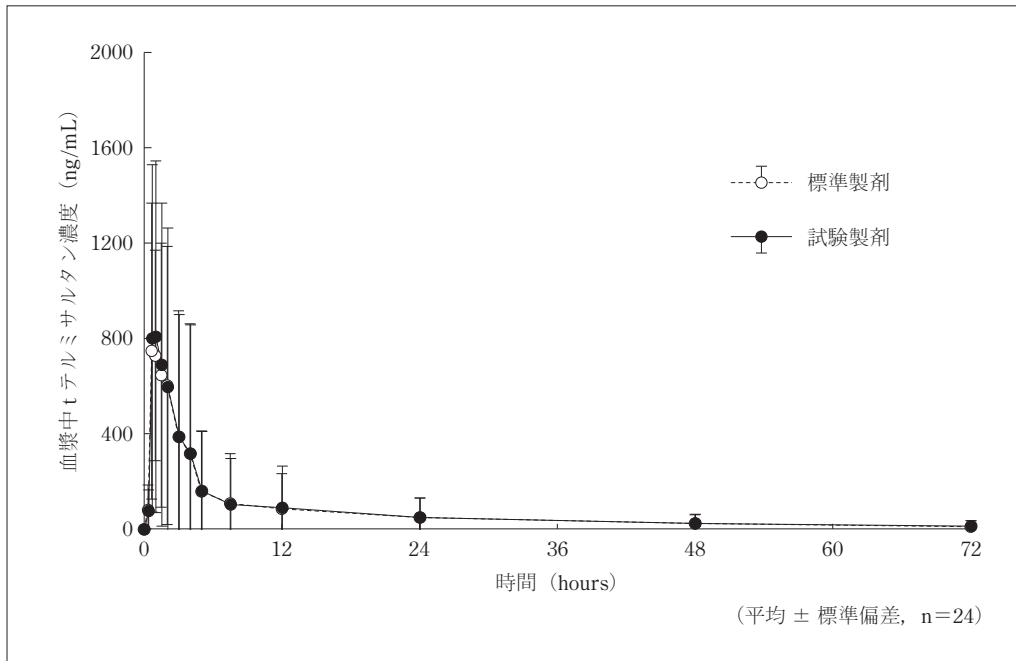


図 10 平均血漿中テルミサルタン濃度〈BP 製剤〉

表 7 薬物動態パラメータ (テルミサルタン) 〈BP 製剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	1116.6 ± 741.3	1088.8 ± 656.5
AUC_t (ng•hr/mL)	5182.1 ± 7410.8	5040.4 ± 6881.6
AUC_{∞} (ng•hr/mL)	5676.7 ± 8078.8	5553.5 ± 7833.8
t_{max} (hr)	1.10 ± 0.74	1.17 ± 0.56
$t_{1/2}$ (hr)	23.6 ± 8.1	22.7 ± 15.7
MRT (hr)	14.6 ± 3.3	13.8 ± 3.2

(平均 ± 標準偏差, n = 24)

2. 血漿中濃度推移〈BP 製剤〉

1) テルミサルタン

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 9 に、平均血漿中テルミサルタン濃度推移を図 10 に、薬物動態パラメータを表 7 に示した。

試験製剤の血漿中テルミサルタン濃度は、投与 1.10 ± 0.74 時間後に C_{max} 1116.6 ± 741.3 ng/mL に達した。標準製剤においては、投与 1.17 ± 0.56 時間後に C_{max} 1088.8 ± 656.5 ng/mL に達した。また、 AUC_t は試験製剤が 5182.1 ± 7410.8 ng•hr/mL、標準製剤が 5040.4 ± 6881.6 ng•hr/mL となり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ 91.7 ± 6.1% および 93.1 ± 8.5% を示した。

2) アムロジピン

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アムロジピン濃度推移を図 11 に、平均血漿中アムロジピン濃度推移を図 12 に、薬物動態パラメータを表 8 に示した。

試験製剤の血漿中アムロジピン濃度は、投与 5.06 ± 0.86 時間後に C_{max} 2.60 ± 0.62 ng/mL に達した。標準製剤においては、投与 4.92 ± 0.65 時間後に C_{max} 2.74 ± 0.62 ng/mL に達した。また、 AUC_t は試験製剤が 86.2 ± 18.7 ng•hr/mL、標準製剤が 87.8 ± 17.9 ng•hr/mL となり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ 81.6 ± 6.2% および 80.1 ± 5.4% を示した。

3. 生物学的同等性の評価

解析結果を表 9 に示した。

AP 製剤および BP 製剤において、テルミサルタンおよびアムロジピンそれぞれの、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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$

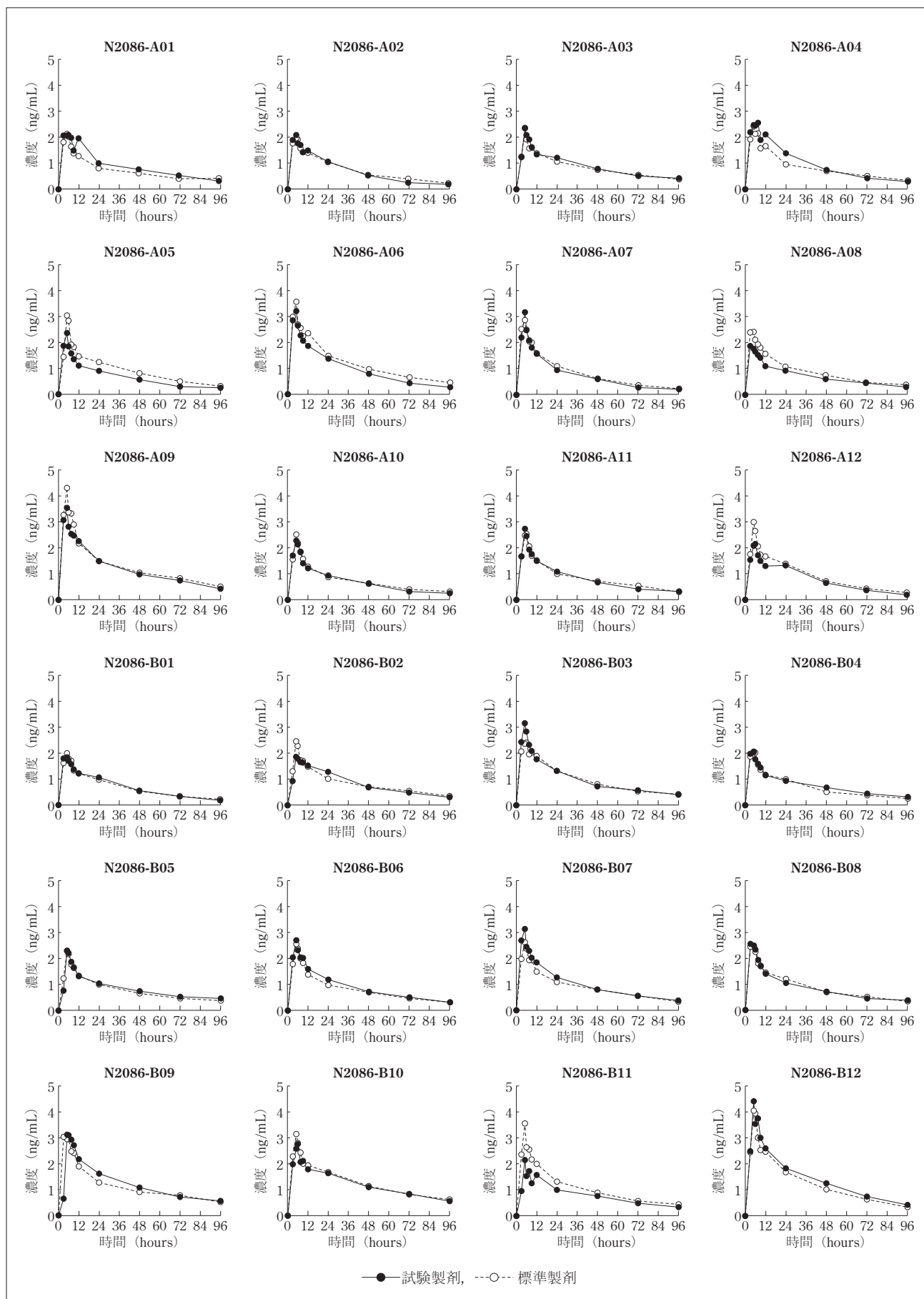


図 11 個々の被験者の血漿中アムロジピン濃度推移 (BP 製剤)

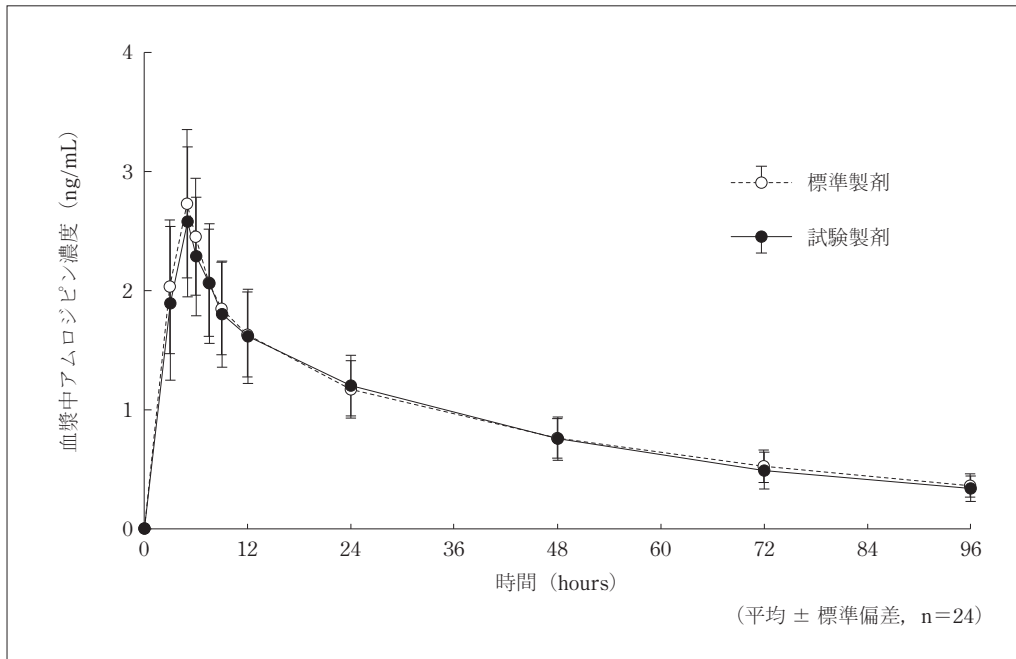


図 12 平平均血漿中アムロジピン濃度 <BP 製剤>

表 8 薬物動態パラメータ (アムロジピン) <BP 製剤>

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	2.60 ± 0.62	2.74 ± 0.62
AUC_t (ng·hr/mL)	86.2 ± 18.7	87.8 ± 17.9
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	106.5 ± 25.6	110.2 ± 24.5
t_{max} (hr)	5.06 ± 0.86	4.92 ± 0.65
$t_{1/2}$ (hr)	39.8 ± 8.9	41.6 ± 7.3
MRT (hr)	33.2 ± 2.4	33.7 ± 1.7

(平均 ± 標準偏差, n = 24)

表 9 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
AP 製剤	テルミサルタン	C_{max}	log (0.9202)	log (0.8102) ~ log (1.0450)
		AUC_t	log (0.9954)	log (0.9464) ~ log (1.0469)
AP 製剤	アムロジピン	C_{max}	log (1.0182)	log (0.9738) ~ log (1.0646)
		AUC_t	log (1.0410)	log (1.0067) ~ log (1.0765)
BP 製剤	テルミサルタン	C_{max}	log (0.9750)	log (0.8204) ~ log (1.1586)
		AUC_t	log (0.9973)	log (0.9413) ~ log (1.0566)
BP 製剤	アムロジピン	C_{max}	log (0.9469)	log (0.8894) ~ log (1.0082)
		AUC_t	log (0.9789)	log (0.9359) ~ log (1.0238)

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。

4. 安全性の評価

1) AP 製剤

治験薬投与された 24 例中 2 例に 2 件の有害事象を認め、このうち治験薬との関連が否定できなかった。

た有害事象は1例に1件認められた。その内訳は標準製剤において異常感1例(1件)であった。非重篤で回復を確認しており、安全性に特に問題はなかった。

2) BP製剤

24例中2例に3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頭痛が1例(1件)、標準製剤において頭痛が1例(1件)および発疹が1例(1件)であった。いずれの事象も非重篤で回復を確認しており、安全性に特に問題はなかった。

結 論

テラムロ®配合錠 AP「日医工」とミカムロ®配合錠 AP およびテラムロ®配合錠 BP「日医工」とミカムロ®配合錠 BP との生物学的同等性を検証した。その結果、AP製剤およびBP製剤において、テルミサルタンおよびアムロジピンそれぞれの、 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)製テラムロ®配合錠 AP「日医工」と日本ベーリンガーインゲルハイム(株)製ミカムロ®配合錠 AP、および日医工(株)製テラムロ®配合錠 BP「日医工」と日本ベーリンガーインゲルハイム(株)製ミカムロ®配合錠 BP 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。

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)