



ジルムロ[®]配合 OD 錠 HD 「トーフ」の 日本人健康成人男性における 生物学的同等性試験

早田浩一郎¹⁾／織田将史²⁾／幸田彩也加²⁾／土井誠子²⁾／戸島麻子²⁾

Bioequivalence study of ZILMLO[®] COMBINATION OD TABLETS HD “TOWA” in healthy Japanese adult male volunteers

Koichiro HAYATA, *et al.*, JYUNSHINKAI AGE0 MEDICAL CLINIC

● 要旨

東和薬品株式会社において、ジルムロ[®]配合 OD 錠 HD 「トーフ」をザクラス[®]配合錠 HD のジェネリック医薬品として開発したことから、製剤間の生物学的同等性について検証を行った。

ジルムロ[®]配合 OD 錠 HD を試験製剤、ザクラス[®]配合錠 HD を標準製剤として、日本人の健康成人男性志願者を対象に、休薬期間を 11 日間以上とした 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。なお、試験製剤を水なしで、標準製剤を水 150 mL とともに服用する水なし服用試験と、試験製剤、標準製剤それぞれを水 150 mL とともに服用する水あり服用試験の 2 試験を実施した。また、有効成分ごとに生物学的同等性を評価するため、アジルサルタンおよびアムロジピンの 2 成分を評価対象とした。

生物学的同等性評価パラメータである AUC_t および C_{max} の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間は、アジルサルタンでは、水なし服用試験で AUC_t が log(0.9482) ~ log(1.0289), C_{max} が log(0.8990) ~ log(0.9968), 水あり服用試験で AUC_t が log(0.9101) ~ log(0.9932), C_{max} が log(0.8161) ~ log(0.8979), アムロジピンでは、水なし服用試験で AUC_t が log(0.9204) ~ log(1.0106), C_{max} が log(0.8999) ~ log(1.0028), 水あり服用試験で AUC_t が log(0.9449) ~ log(1.0408), C_{max} が log(0.9007) ~ log(0.9984) であり、いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であり、生物学的同等性の評価基準に適合した。治験薬が投与された全被験者に重篤な有害事象は認められなかった。

したがって、それぞれの試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり、いずれも治療学的な同等性を保証できると考えた。

Key words : アジルサルタン, アムロジピン, 口腔内崩壊錠, 生物学的同等性, 健康成人, ヒト, 血中濃度, バイオアベイラビリティ, ジェネリック医薬品

1) 医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニック (〒362-0021 埼玉県上尾市原市 3133)

2) 東和薬品株式会社 (〒571-8580 大阪府門真市新橋町 2 番 11 号)

緒 言

アジルサルタンおよびアムロジピンを含有する製剤は、高血圧症等に適応をもち、本邦では、1錠中にアジルサルタンを20 mg およびアムロジピン2.5 mg 含有するザクラス[®]配合錠LD並びに1錠中にアジルサルタンを20 mg およびアムロジピンを5 mg 含有するザクラス[®]配合錠HDが、武田薬品工業株式会社より製造販売されている¹⁾。

今回そのジェネリック医薬品として、東和薬品株式会社においてジルムロ[®]配合OD錠LD「トーフ」およびジルムロ[®]配合OD錠HD「トーフ」が開発された。

ジルムロ[®]配合OD錠HD「トーフ」について、ザクラス[®]配合錠HDとの生物学的同等性を評価するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」およびその一部改正²⁾(以下、「同等性試験ガイドライン」と略す)に準じて、日本人の健康成人男性志願者を対象としたバイオアベイラビリティを比較する生物学的同等性試験を実施した。なお、ジルムロ[®]配合OD錠HD「トーフ」はRACTAB技術³⁾を用いて開発された口腔内崩壊錠であり、有効成分の苦味を抑制しつつ良好な崩壊性を有し、取り扱いやすく飲みやすい製剤を目指して開発された。

本治験は医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニック 治験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施に関する基準⁴⁾(GCP)を遵守して実施した。

I. 治験薬の概略

試験製剤には、東和薬品株式会社で治験薬GMPを遵守し、実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造されたロットを用いた。また、標準製剤には、既承認医薬品の3ロットについて同等性試験ガイドラインで定める条件で溶出試験を実施し、適切

に選択したロットを用いた。治験薬の概略を表1に示す。

II. 生物学的同等性試験の方法

1. 被験者

日本人の健康成人男性志願者に対し、事前に試験の目的、試験方法、危険性および被験者にとって臨床上の利益がないこと等について十分な説明を行い、各志願者から文書による同意を得た。第I期入所日前4週以内にスクリーニング検査を実施し、試験参加に適切と判断された志願者を被験者として組み入れた。スクリーニング時および入所期間中に実施した検査項目を表2に示す。

2. 試験デザイン

試験デザインを表3に示す。

各試験ともに被験者を無作為に2群に割り付け、クロスオーバー法を用いて試験製剤および標準製剤を投与した。第I期の薬物動態用最終採血から第II期の治験薬投与までには、11日間以上の休薬期間をおいた。なお、試験製剤を水なしで、標準製剤を水150 mLとともに服用する水なし服用試験と、試験製剤、標準製剤それぞれを水150 mLとともに服用する水あり服用試験の2試験を実施した。

3. 被験者の管理および試験スケジュール

各被験者は投与前日より、治験薬投与後72時間の諸検査終了時まで、医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニックにおいて管理された。

第I期、第II期とも入所期間中は表2の検査項目を表4に示すスケジュールで実施した。また、入所期間中の食事は第I期、第II期とも全員同一の献立とした。

被験者の制限事項として入所期間中はアルコール、カフェインやグレープフルーツ含有飲食物の摂取および喫煙を禁止した。また、休薬期間を含め試験期間中は激しい運動および他の薬剤の使用を禁止

表1 治験薬の概略

治験薬	製剤名	製造元または製造販売元	ロット番号	成分・含量
試験製剤	ジルムロ [®] 配合OD錠HD「トーフ」	東和薬品株式会社	AZAD-203	1錠中にアジルサルタンを20 mg およびアムロジピンを5 mg 含有
標準製剤	ザクラス [®] 配合錠HD	武田薬品工業株式会社	AV1734	

表2 検査項目

医師の診察	一般状態 (自覚症状・他覚所見) の調査
理学的検査等	身長 [*] , 体重 [*] , BMI [*] , 理学的検査 [血圧・脈拍数 (坐位, 3分安静後), 体温 (腋窩)], 心電図 (12誘導心電図)
臨床検査	血液学検査 [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 (Baso, Eosino, Neutro, Lympho, Mono)], 生化学検査 [総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST (GOT), ALT (GPT), γ -GT (γ -GTP), ALP, LD (LDH), CK (CPK), 総コレステロール, 中性脂肪, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, カリウム, クロール, 血糖], 尿検査 [蛋白定性, 糖定性, ウロビリノーゲン, 比重, 反応 (pH), 潜血反応], 免疫学検査 [*] [梅毒 (TPHA法, RPR法), HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原・抗体]

^{*}: スクリーニング検査時のみ実施

した。

4. 投与量および投与方法

治験薬投与前10時間以上絶食した被験者に、試験製剤または標準製剤1錠を投与した。なお、水なし服用試験では試験製剤を水なし、標準製剤を水150 mLとともに投与、水あり服用試験では試験製剤、標準製剤それぞれを水150 mLとともに投与した。

5. 採血方法および血漿の処理

薬物動態用の採血は投与前、投与後0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48および72時間の計17回とした。採血後、速やかに4°C, 3000 rpmで10分以上遠心分離して血漿を保存容器に分取し、濃度測定に用いるまで-20°C以下で凍結遮光保存した。

6. 血漿中アジルサルタンおよびアムロジピン濃度の測定

血漿中アジルサルタンおよびアムロジピン濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリーを用いて東和薬品株式会社で測定した。本測定の定量下限値はアジルサルタンで10.000 ng/mL, アムロジピンで0.1000 ng/mLであり、定量下限値に満たないものはその血漿中濃度をそれぞれ0.000 ng/mL, 0.0000 ng/mLとして取り扱った。

7. 薬物動態解析

アジルサルタンは投与前、投与後0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48時間の計15時点、アムロジピンは投与前、投与後2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48, 72時間の計13時点の血漿中薬物濃度を対象とした。

試験製剤および標準製剤それぞれについて、最高

表3 試験デザイン

試験	例数	第I期	休業期間	第II期
水なし服用試験	8例	標準製剤	11日間以上	試験製剤 [*]
	8例	試験製剤 [*]		標準製剤
水あり服用試験	8例	標準製剤	11日間以上	試験製剤
	8例	試験製剤		標準製剤

^{*}: 水なし (唾液のみ) で服用

血漿中濃度 (C_{max}) および最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は各被験者の実測値から算出した。血漿中アジルサルタン濃度および血漿中アムロジピン濃度の薬物動態解析はいずれも投与前から最終採血時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) および平均滞留時間 (MRT_t) は台形法により算出した。消失速度定数 (kel) および消失半減期 (t_{1/2}) は消失相から最小二乗法により算出し、無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_∞) は外挿法により算出した。薬物動態パラメータの算出および統計解析には、株式会社CACクロアの「BESTS (Version 5.0.0.0-X01) カスタマイズ版」を用いた。

8. 生物学的同等性の評価

同等性試験ガイドラインの生物学的同等性評価パラメータであるAUC_t およびC_{max} について両製剤の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータであるAUC_∞, MRT_t およびkelは対数変換値, t_{max}は未変換値を用いて、分散分析により両製剤の平均値の検定 ($\alpha = 0.05$) を行った。

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性については

表4 試験スケジュール

試験日	投与後時間		治療薬投与(★) 薬物動態用採血(○)	食事	自覚症状・他覚所見	診察・体温	血圧・脈拍	心電図	臨床検査
	hr	min							
前日	入所								
	> -10			○		○			○
1日目	0	00	★						
		30	○						
	1	00	○						
		30	○						
	2	00	○						
		30	○						
	3	00	○				○		
								○	
	4	00	○		○				
	5	00	○						
	6	00	○				○		○
							○		
7	00	○							
8	00	○							
10	00	○		○					
12	00	○							
2日目	24	00	○	○		○		○	
	28	00		○					
	34	00		○					
3日目	48	00	○	○		○		○	
	52	00		○					
	58	00		○					
4日目	72	00	○			○		○	○
	退所								

投与時刻：9時00分

表5の基準を用いて判定した。なお、参考パラメータは、試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差がある場合には、治療上問題とならない差であるか考察することとした。

9. 安全性の評価

本治験において治験薬が投与された全被験者を安全性評価の対象とし、有害事象が発現した場合には、その程度を3段階（1. 軽度, 2. 中等度, 3.

表5 生物学的同等性の判定基準

生物学的同等性評価パラメータ (AUC _t , C _{max})	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータ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 (未変換値の場合は -0.20 ~ +0.20 の範囲) にある場合。
参考パラメータ (AUC _∞ , t _{max} , MRT _t , kel)	試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差がある場合には、治療上問題とならない差であるか考察する。

表6 評価対象例および被験者背景一覧 (水なし服用試験)

治験薬投与 被験者数 (例)	中止脱落 被験者数 (例)	同等性評価 対象被験者数 (例)	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI
16	0	16	21 ~ 36	166.0 ~ 191.5	52.4 ~ 76.1	19.0 ~ 24.7

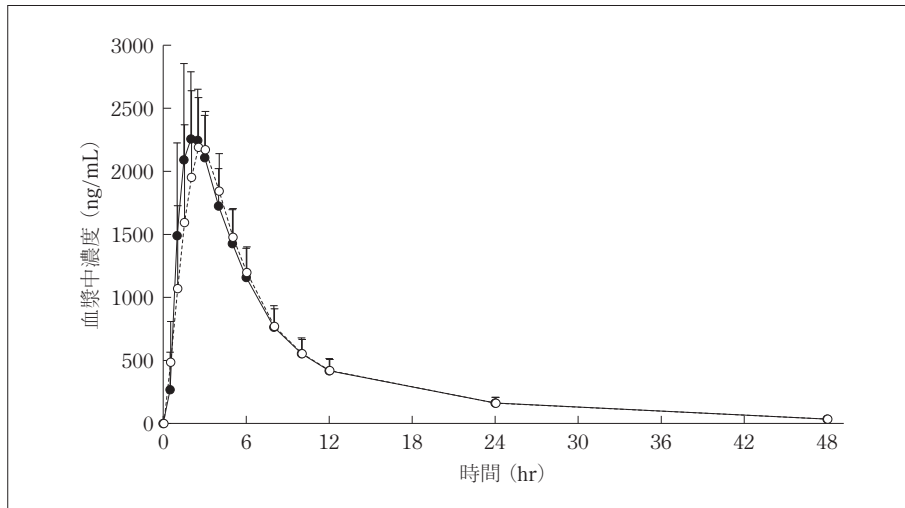


図1 試験製剤および標準製剤の血漿中アジルサルタン平均濃度推移 (水なし服用試験)
(n = 16, 平均値 + 標準偏差, ○ : 試験製剤, ● : 標準製剤)

表7 アジルサルタンの薬物動態パラメータ (水なし服用試験)

項目	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	19286 ± 3087	19542 ± 3134
C _{max} (ng/mL)	2355 ± 403	2476 ± 337
t _{max} (hr)	2.47 ± 0.56	2.19 ± 0.95
t _{1/2} (hr)	10.04 ± 0.83	9.95 ± 0.77
AUC _∞ (ng・hr/mL)	19800 ± 3235	20038 ± 3272
MRT _t (hr)	9.54 ± 0.95	9.37 ± 1.00
kel (/hr)	0.06951 ± 0.00562	0.07009 ± 0.00550

n = 16, 平均値 ± 標準偏差

高度), 重篤性を2段階 (1. 重篤, 2. 非重篤) で判定することとした。

また, 治験薬との因果関係は4段階 (1. 関連あり, 2. 関連があるかもしれない, 3. おそらく関

連なし, 4. 関連なし) で判定し, 1 ~ 3を治験薬との因果関係を否定できない有害事象とするものとした。

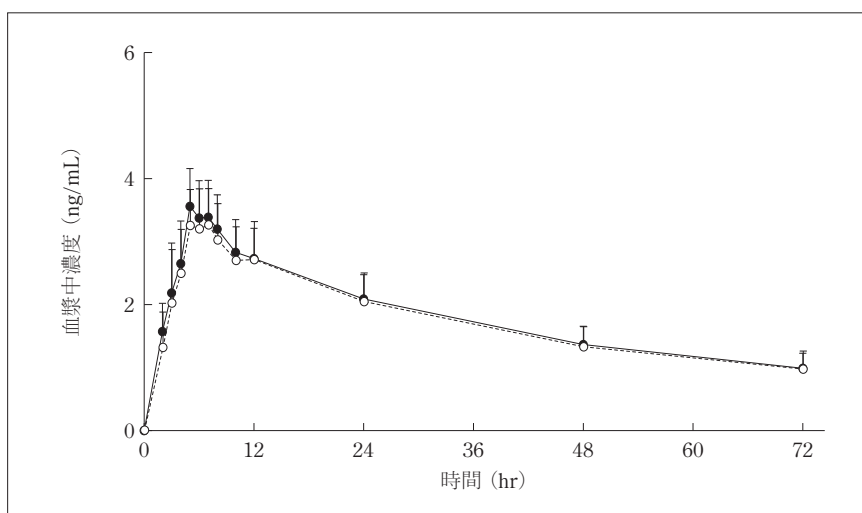


図2 試験製剤および標準製剤の血漿中アムロジピン平均濃度推移（水なし服用試験）
 (n = 16, 平均値 + 標準偏差, ○: 試験製剤, ●: 標準製剤)

表8 アムロジピンの薬物動態パラメータ（水なし服用試験）

項目	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	125.7 ± 27.3	129.3 ± 22.6
C _{max} (ng/mL)	3.476 ± 0.549	3.663 ± 0.611
t _{max} (hr)	6.2 ± 0.8	5.6 ± 1.0
t _{1/2} (hr)	43.72 ± 9.14	44.95 ± 8.41
AUC _∞ (ng・hr/mL)	189.5 ± 53.3	194.8 ± 43.5
MRT _t (hr)	28.99 ± 1.21	28.82 ± 1.27
kel (/hr)	0.01645 ± 0.00316	0.01594 ± 0.00301

n = 16, 平均値 ± 標準偏差

表9 生物学的同等性評価パラメータの対数変換値の平均値の差およびその90%信頼区間
 (水なし服用試験)

評価対象	パラメータ	AUC _t	C _{max}
アジルサルタン	平均値の差	log(0.9877)	log(0.9466)
	90%信頼区間	log(0.9482) ~ log(1.0289)	log(0.8990) ~ log(0.9968)
アムロジピン	平均値の差	log(0.9644)	log(0.9499)
	90%信頼区間	log(0.9204) ~ log(1.0106)	log(0.8999) ~ log(1.0028)

表10 参考パラメータの平均値の差および平均値の検定結果（水なし服用試験）

評価対象	パラメータ	AUC _∞	MRT _t	kel	t _{max}
アジルサルタン	平均値の差	log(0.9889)	log(1.0184)	log(0.9915)	0.1286
	平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
アムロジピン	平均値の差	log(0.9583)	log(1.0062)	log(1.0307)	0.1124
	平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.: 有意差なし (α = 0.05)

表 11 水なし服用試験の有害事象の一覧

		ジルトロ [®] OD錠 HD 「トーワ」	ザクラス [®] 配合錠 HD
安全性評価例数 (例)		16	16
有害事象発現例数 (例)		1	1
発現率 (%)		6.3	6.3
発現件数 (件)		1	1
有害事象名 (件)	白血球数減少	1	—
	尿蛋白陽性	—	1

III. 試験結果

A. 水なし服用試験

1) 同等性および安全性評価対象例

治験薬を投与した被験者数と同等性評価対象被験者数は、表 6 のとおりであった。

投与した全被験者に中止・脱落はなかったため、16 例を同等性および安全性の評価対象とした。

2) 血漿中アジルサルタンおよびアムロジピン濃度の解析結果

・アジルサルタン

被験者 16 例を解析対象とし、各被験者の血漿中アジルサルタン濃度推移を付図 1 に、その平均濃度推移を図 1 に示す。また、薬物動態パラメータを表 7 に示す。

・アムロジピン

被験者 16 例を解析対象とし、各被験者の血漿中アムロジピン濃度推移を付図 2 に、その平均濃度推移を図 2 に示す。また、薬物動態パラメータを表 8 に示す。

3) 生物学的同等性の評価

各試験の試験製剤と標準製剤の AUC_t および C_{max} の対数変換値について、平均値の差およびその 90% 信頼区間を表 9 に示す。また、両製剤の AUC_{∞} 、 MRT_t および kel は対数変換値、 t_{max} は未変換値について、平均値の差および平均値の検定結果を表 10 に示す。

生物学的同等性評価パラメータの AUC_t および C_{max} において、対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間は、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

なお、参考パラメータである AUC_{∞} 、 MRT_t 、 kel および t_{max} の検定の結果、両製剤の平均値間に有

意差 ($\alpha = 0.05$) を認めなかった。

以上より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定された。

4) 安全性の評価

ジルトロ[®]配合 OD錠 HD「トーワ」投与群の 16 例中 1 例 (1 件) およびザクラス[®]配合錠 HD 投与群の 16 例中 1 例 (1 件) に有害事象が認められた。これらは、ジルトロ[®]配合 OD錠 HD「トーワ」投与の白血球数減少 (1 件) およびザクラス[®]配合錠 HD 投与群の尿蛋白陽性 (1 件) で、すべて治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定されたが、いずれも処置することなく回復しており臨床上問題は無いと判断された。有害事象の一覧を表 11 に示す。

B. 水あり服用試験

1) 同等性および安全性評価対象例

治験薬を投与した被験者数と同等性評価対象被験者数は、表 12 のとおりであった。

投与した全被験者に中止・脱落はなかったため、16 例を同等性および安全性の評価対象とした。

2) 血漿中アジルサルタンおよびアムロジピン濃度の解析結果

・アジルサルタン

被験者 16 例を解析対象とし、各被験者の血漿中アジルサルタン濃度推移を付図 3 に、その平均濃度推移を図 3 に示す。また、薬物動態パラメータを表 13 に示す。

・アムロジピン

被験者 16 例を解析対象とし、各被験者の血漿中アムロジピン濃度推移を付図 4 に、その平均濃度推移を図 4 に示す。また、薬物動態パラメータを表 14 に示す。

表 12 評価対象例および被験者背景一覧 (水あり服用試験)

治験薬投与 被験者数 (例)	中止脱落 被験者数 (例)	同等性評価 対象被験者数 (例)	年 齢 (歳)	身 長 (cm)	体 重 (kg)	BMI
16	0	16	20 ~ 37	162.6 ~ 182.0	54.7 ~ 78.8	20.4 ~ 24.9

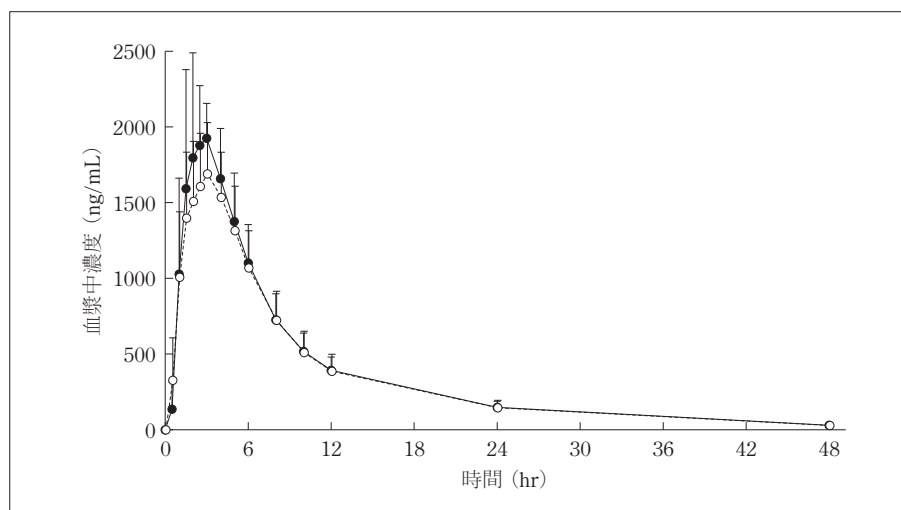


図 3 試験製剤および標準製剤の血漿中アジルサルタン平均濃度推移 (水あり服用試験)
(n = 16, 平均値 + 標準偏差, ○ : 試験製剤, ● : 標準製剤)

表 13 アジルサルタンの薬物動態パラメータ (水あり服用試験)

項 目	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	16750 ± 3213	17591 ± 2974
C _{max} (ng/mL)	1852 ± 234	2170 ± 325
t _{max} (hr)	2.78 ± 1.06	2.34 ± 0.70
t _{1/2} (hr)	9.54 ± 0.77	9.61 ± 0.75
AUC _∞ (ng・hr/mL)	17140 ± 3362	18007 ± 3128
MRT _t (hr)	9.68 ± 0.78	9.54 ± 0.75
kel (/hr)	0.07311 ± 0.00617	0.07259 ± 0.00616

n = 16, 平均値 ± 標準偏差

3) 生物学的同等性の評価

試験製剤と標準製剤の AUC_t および C_{max} の対数変換値について、平均値の差およびその 90% 信頼区間を表 15 に示す。また、両製剤の AUC_∞、MRT_t および kel は対数変換値、t_{max} は未変換値について、平均値の差および平均値の検定結果を表 16 に示す。

生物学的同等性評価パラメータの AUC_t および C_{max} において、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) ~ log(1.25) の範囲内であった。

なお、参考パラメータである AUC_∞、MRT_t、kel および t_{max} の検定の結果、両製剤の平均値間に有意差 (α = 0.05) を認めなかった。

以上より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定された。

4) 安全性の評価

ジルムロ®配合 OD 錠 HD「トローワ」投与群の 16 例中 1 例 (1 件) に有害事象が認められた。これは、ALT 上昇 (1 件) で、治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定されたが、処置することなく回復しており臨床上問題は無いと判断され

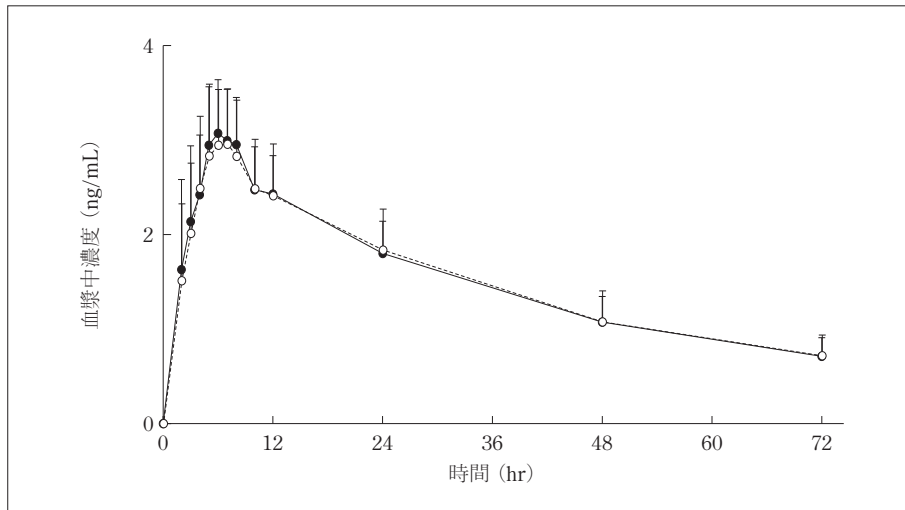


図4 試験製剤および標準製剤の血漿中アムロジピン平均濃度推移 (水あり服用試験)
(n = 16, 平均値 + 標準偏差, ○ : 試験製剤, ● : 標準製剤)

表14 アムロジピンの薬物動態パラメータ (水あり服用試験)

項目	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	109.1 ± 25.3	109.1 ± 20.9
C _{max} (ng/mL)	3.097 ± 0.610	3.250 ± 0.532
t _{max} (hr)	6.3 ± 1.1	5.8 ± 1.3
t _{1/2} (hr)	35.52 ± 6.86	35.98 ± 5.64
AUC _∞ (ng・hr/mL)	147.4 ± 39.5	147.2 ± 35.9
MRT _t (hr)	27.49 ± 1.77	27.31 ± 1.28
kel (/hr)	0.02016 ± 0.00366	0.01965 ± 0.00267

n = 16, 平均値 ± 標準偏差

表15 生物学的同等性評価パラメータの対数変換値の平均値の差およびその90%信頼区間 (水あり服用試験)

評価対象	パラメータ	AUC _t	C _{max}
アジルサルタン	平均値の差	log(0.9507)	log(0.8560)
	90%信頼区間	log(0.9101) ~ log(0.9932)	log(0.8161) ~ log(0.8979)
アムロジピン	平均値の差	log(0.9917)	log(0.9483)
	90%信頼区間	log(0.9449) ~ log(1.0408)	log(0.9007) ~ log(0.9984)

表16 参考パラメータの平均値の差および平均値の検定結果 (水あり服用試験)

評価対象	パラメータ	AUC _∞	MRT _t	kel	t _{max}
アジルサルタン	平均値の差	log(0.9505)	log(1.0151)	log(1.0070)	0.1867
	平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
アムロジピン	平均値の差	log(0.9938)	log(1.0054)	log(1.0193)	0.0978
	平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S. : 有意差なし (α = 0.05)

表 17 水あり服用試験の有害事象の一覧

		ジルムロ [®] OD錠 HD 「トローワ」	ザクラス [®] 配合錠 HD
安全性評価例数 (例)		16	16
有害事象発現例数 (例)		1	0
発現率 (%)		6.3	0
発現件数 (件)		1	0
有害事象名 (件)	ALT 上昇	1	—

表 18 服用感アンケートの調査項目

調査項目	VAS (0 ~ 100)	選択方式の回答
飲みやすさ	飲みにくい ~ 飲みやすい	
崩壊時の味	悪い ~ 良い	苦み: 感じない, わずかに苦い, 苦い, 苦すぎる 甘み: 感じない, わずかに甘い, 甘い, 甘すぎる 清涼感: 感じない, わずかにある, ある, 強い
服用後の後味	悪い ~ 良い	苦み: 感じない, わずかに苦い, 苦い, 苦すぎる 甘み: 感じない, わずかに甘い, 甘い, 甘すぎる 清涼感: 感じない, わずかにある, ある, 強い
ざらつき感	気になる ~ 気にならない	違和感なく飲み込める, 粉っぽい, 舌ざわりが悪い, 喉につまる感じ, その他
崩壊性	悪い ~ 良い	すぐ崩れる, 崩れやすい, やや崩れにくい, なかなか崩れない

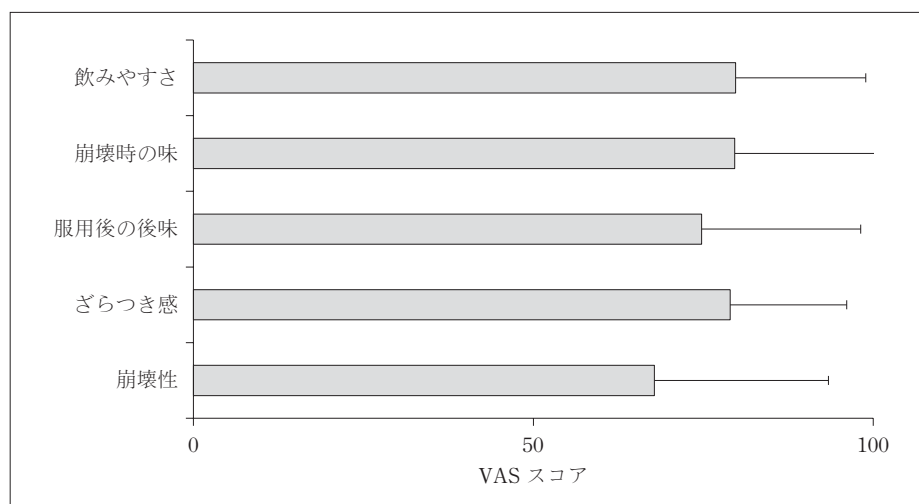


図 5 服用感アンケート集計結果 (VAS, n = 16, 平均値 + 標準偏差)

た。なお、ザクラス[®]配合錠 HD 投与群で有害事象は認められなかった。有害事象の一覧を表 17 に示す。

IV. 服用感アンケートおよび崩壊時間測定

1. 対象および方法

水なし服用試験において、試験製剤が投与された被験者を対象として、治験薬の服用感に関するアンケート調査および口腔内崩壊錠の崩壊時間測定を実

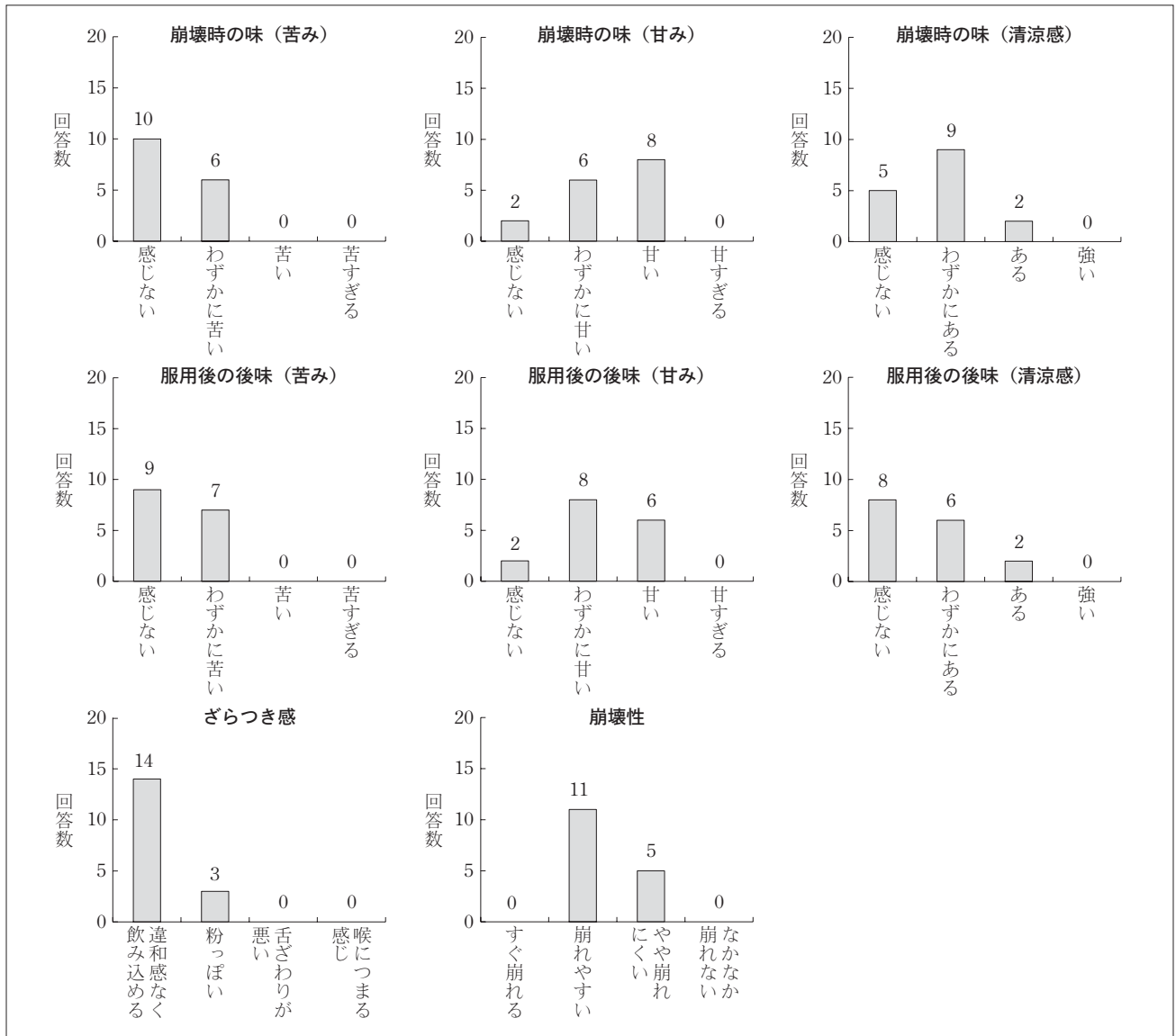


図6 服用感アンケート集計結果 (選択方式)

施した。アンケートの調査項目については表18の5項目とし、それぞれについて Visual Analogue Scale (VAS) を用いた方法と選択方式の回答の二通りとした。VASでは長さ100 mmの直線を用い、例えば「飲みやすさ」の場合、線の左端を「飲みにくい(0)」、右端を「飲みやすい(100)」として、服用時に感じた印象がどのあたりに位置するかを、直線に交差する線として被験者が記入した。この交点と直線の左端との距離をVASスコアとして測定し、その平均値および標準偏差を求めた。崩壊時間測定は、口腔内に治験薬を入れてから崩壊するまでの時間を測定した。

2. アンケート結果

服用感アンケートのVASスコアの集計結果を図

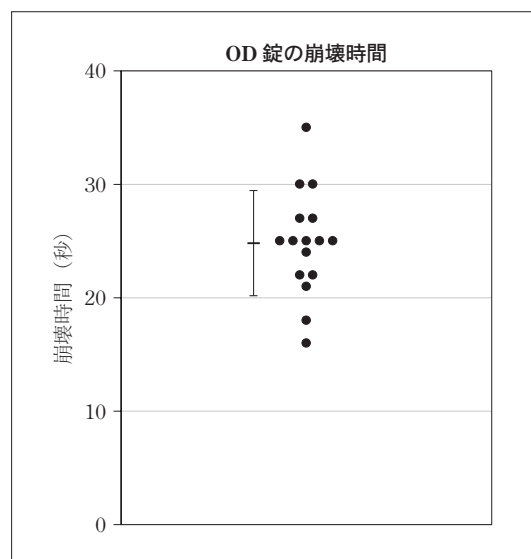


図7 崩壊時間測定結果 (n = 16)

5に、選択方式の集計結果を図6に示す。VASによる調査では、そのスコアの平均値が50以上であった。また、選択方式による調査（一部重複回答あり）では、崩壊時の味は、苦みは「感じない」が、甘みは「甘い」が多かった。服用後の後味は、苦みは「感じない」が、甘みは「わずかに甘い」が多かった。ざらつき感は「違和感なく飲み込める」、崩壊性は「崩れやすい」と回答する被験者が多かった。

3. 崩壊時間測定結果

崩壊時間測定の結果を図7に示す。崩壊時間の平均値は24.8秒であり、口腔内で速やかに崩壊した。

V. 考察および結論

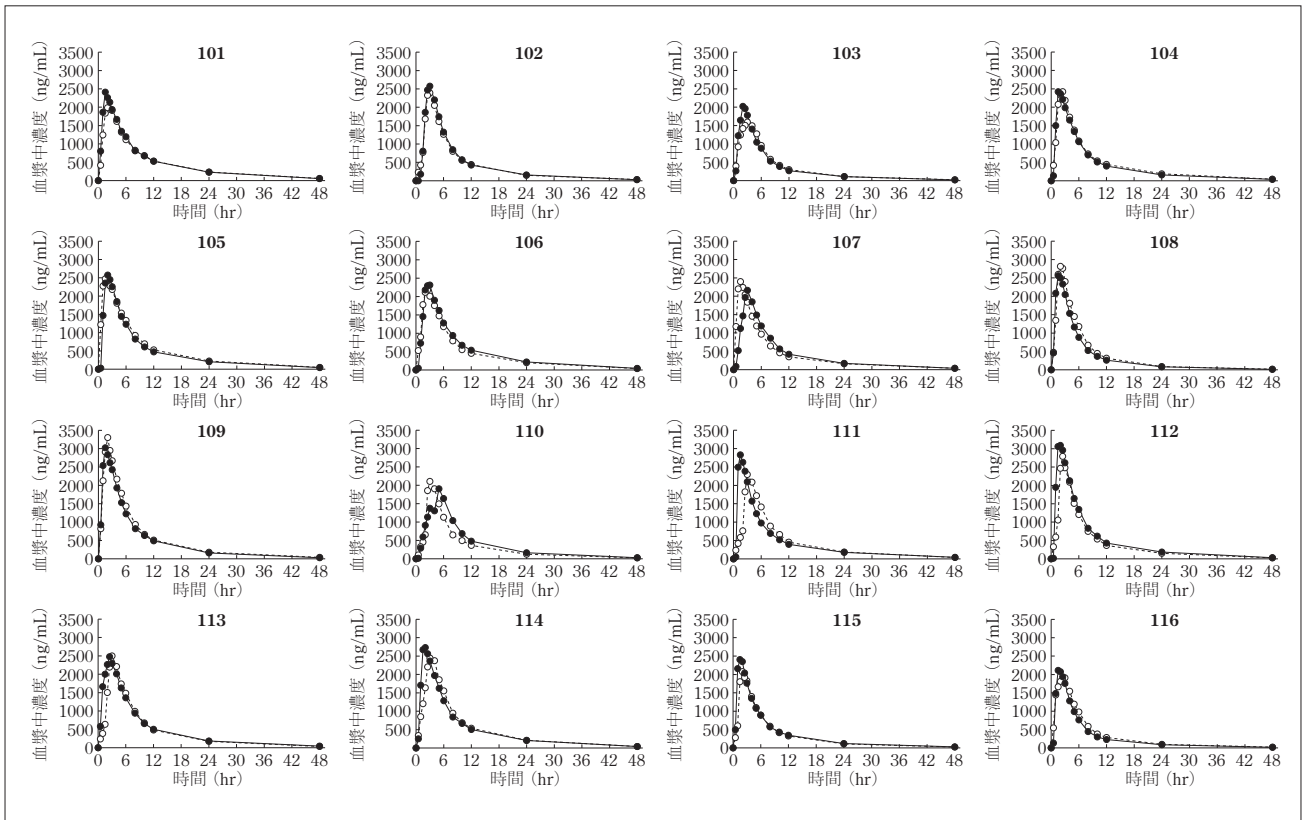
ジルムロ®配合OD錠HD「トーワ」とザクラス®配合錠HDの生物学的同等性を評価するため、同等性試験ガイドラインに従い日本人の健康成人男性に2剤2期のクロスオーバー法で単回経口投与したところ、生物学的同等性評価パラメータは生物学的同等性の判定基準に適合した。安全性においては、いずれの製剤においても重篤な有害事象は認められなかった。これらのことから、ジルムロ®配合OD錠HD「トーワ」およびザクラス®配合錠HDはいずれ

も両製剤間で生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できると考えた。

ジルムロ®配合OD錠HD「トーワ」は、RACTAB®技術を用いて服薬時の速やかな崩壊性を目指した製剤として開発された。服用感アンケート結果では、「違和感なく飲み込める」、「崩れやすい」と回答する被験者が多い結果が得られた。このことから、ジルムロ®配合OD錠HD「トーワ」は、患者のアドヒアランスの向上に貢献できると考えられた。

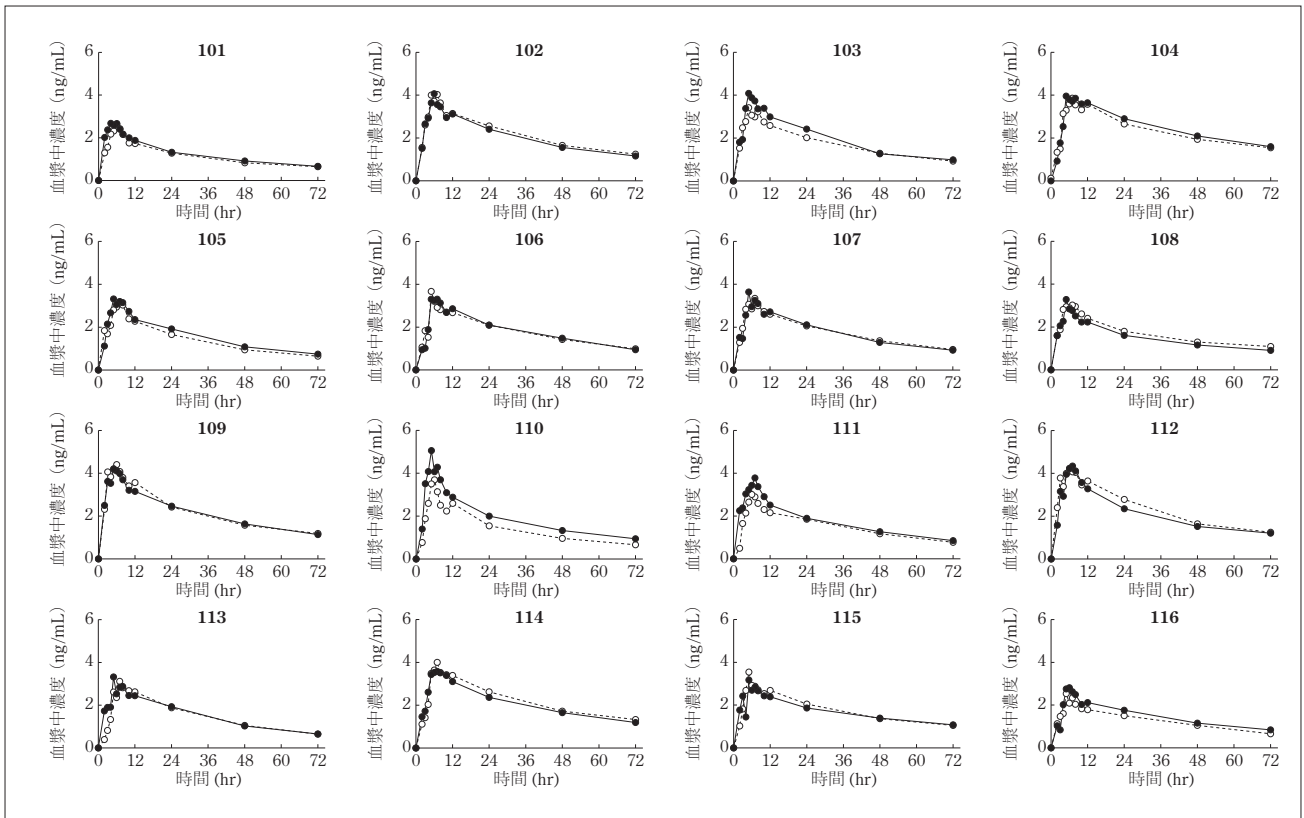
参 考 文 献

- 1) ザクラス®配合錠LD, ザクラス®配合錠HDの医薬品添付文書〔2018年7月改訂（第8版）〕（武田薬品工業株式会社）.
- 2) 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日医薬審発第786号, 平成18年11月24日薬食審査発第1124004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) 奥田 豊: RACTAB®技術を活用したOD錠の製剤設計. 薬剤学 71: 21-25, 2011.
- 4) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令〔平成9年3月27日厚生省令第28号（平成15年6月12日厚生労働省令第106号, 平成16年12月21日厚生労働省令第172号, 平成18年3月31日厚生労働省令第72号, 平成20年2月29日厚生労働省令第24号, 平成24年12月28日厚生労働省令第161号にて一部改正）〕.



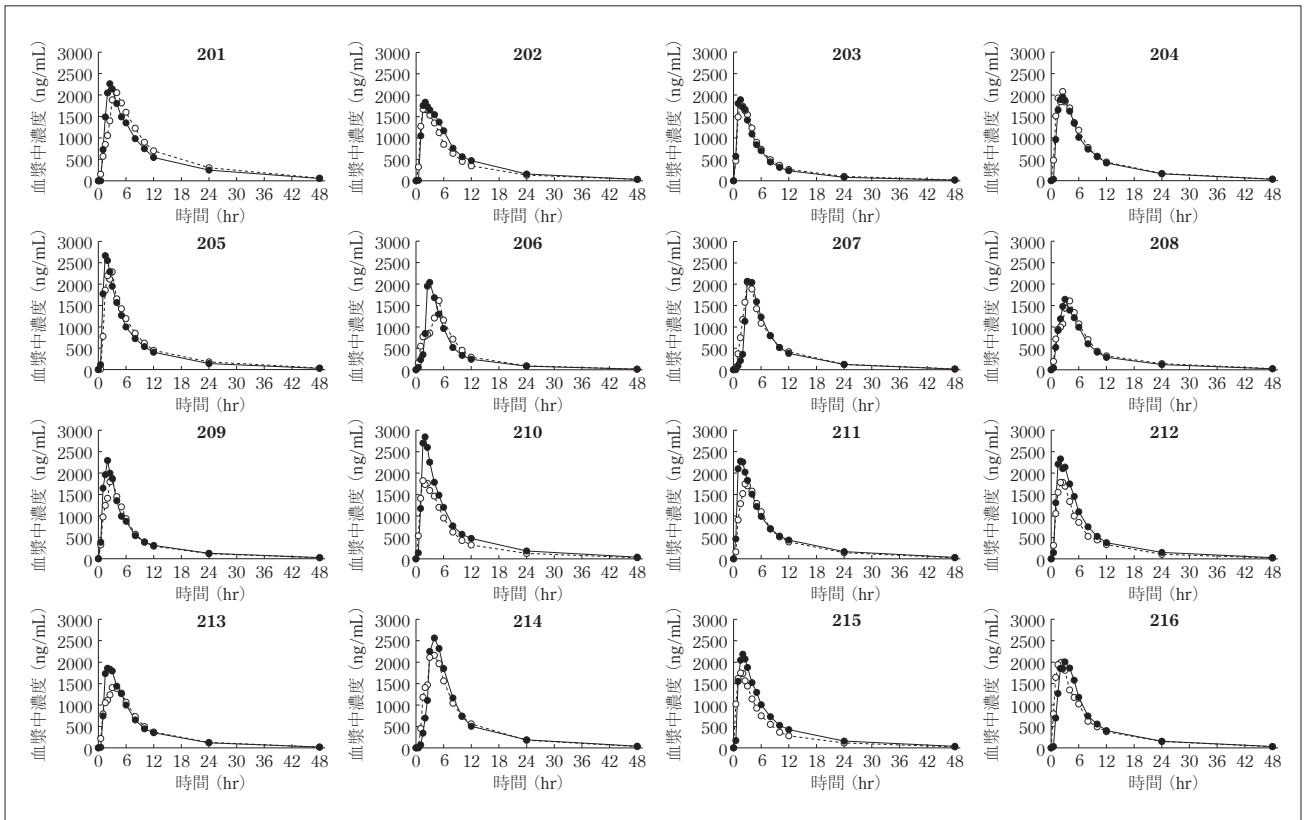
付図1 試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中アジルサルタン濃度推移 (水なし服用試験)

(○ : 試験製剤, ● : 標準製剤)

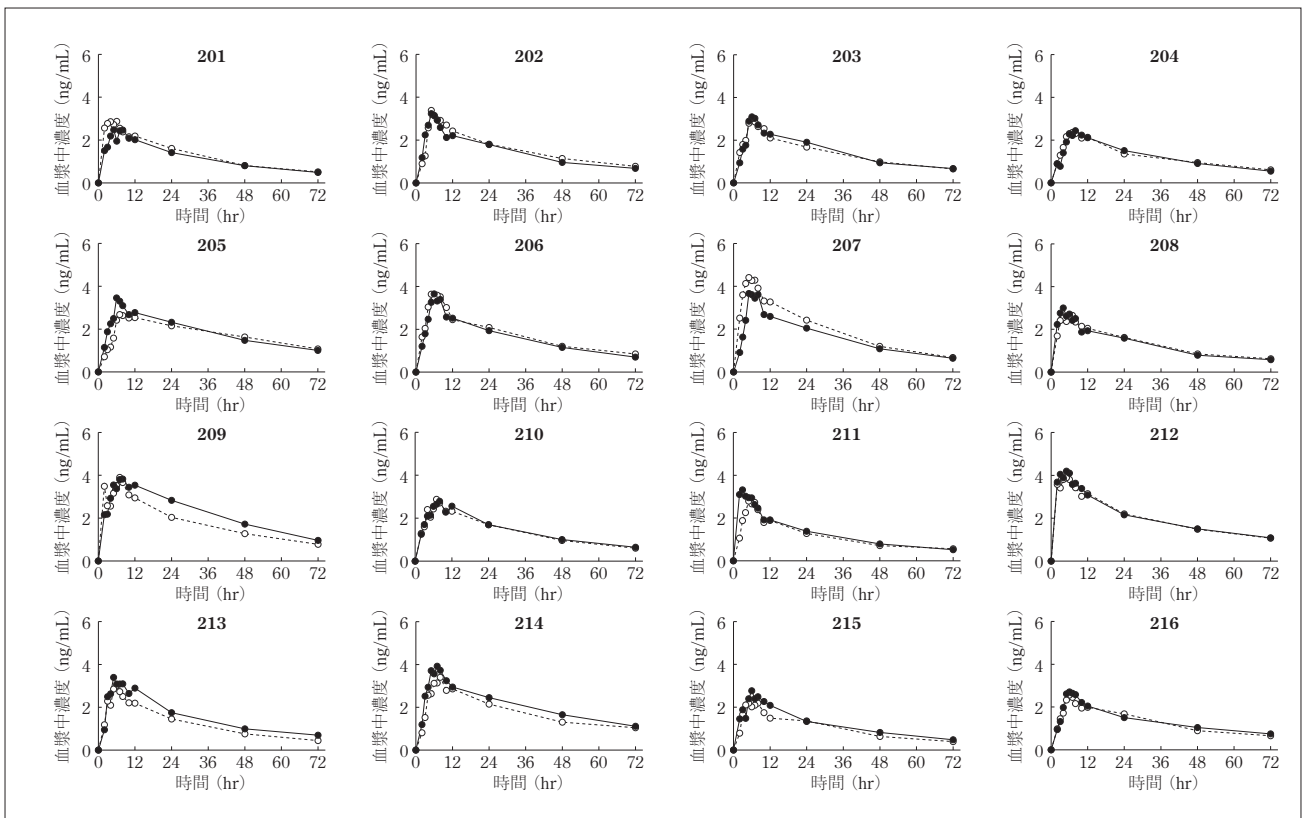


付図2 試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中アムロジピン濃度推移 (水なし服用試験)

(○ : 試験製剤, ● : 標準製剤)



付図3 試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中アジルサルタン濃度推移 (水あり服用試験)
 (○：試験製剤, ●：標準製剤)



付図4 試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中アムロジピン濃度推移 (水あり服用試験)
 (○：試験製剤, ●：標準製剤)