



# ベプリジル塩酸塩錠 50 mg 「TE」 及び ベプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」 の 生物学的同等性試験

永田淑子<sup>1)\*</sup> / 田浦健一郎<sup>2)</sup> / 亀岡友子<sup>2)</sup> / 野本悟志<sup>2)</sup> /  
田中真理恵<sup>2)</sup> / 内田直樹<sup>3)\*\*</sup>

## Bioequivalence Study of Bepridil Hydrochloride Tablets 50 mg “TE” and Bepridil Hydrochloride Tablets 100 mg “TE”

Yoshiko NAGATA (Kurume University Hospital), *et al.*

### ● 要旨

ベプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」とベプリコール<sup>®</sup>錠 100 mg (製造販売元: オルガノン株式会社) 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。

日本人健康成人男性を対象に 2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー法にて単回経口投与し、投与後 30 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。

生物学的同等性の判定について、ベプリジルは血漿中濃度推移の違いによって、重篤な副作用発現リスクが高まる可能性が一般的な薬物に比較して高い薬物と考えられるため、試験製剤及び標準製剤の  $AUC_{0-30}$  及び  $C_{max}$  の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲にあることに加え、試験製剤と標準製剤の  $AUC_{0-30}$  及び  $C_{max}$  の対数変換値の平均値の差が  $\log(0.90) \sim \log(1.11)$  の範囲内となった場合に生物学的に同等であると判定することとした。

主要評価パラメータである  $AUC_{0-30}$  及び  $C_{max}$  は判定基準を満たし、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が認められたものの、回復が確認されており、治験薬の安全性については臨床上市に問題ないものと判断された。

また、ベプリジル塩酸塩錠 50 mg 「TE」とベプリジル塩酸塩錠 100 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、ベプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」とベプリコール<sup>®</sup>錠 100 mg 及びベプリジル塩酸塩錠 50 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。

**Key words:** ベプリジル (Bepridil), 生物学的同等性 (Bioequivalence), 血漿中濃度 (Plasma concentration)

1) 久留米大学医学部附属病院 2) トーアエイヨー株式会社 3) 昭和大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門

\*: 治験責任医師, \*\*: 医学専門家

## I. はじめに

ベプリジル塩酸塩水和物は心筋細胞の $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 及び $\text{Ca}^{2+}$ チャネルを抑制し、Vaughan Williams Ⅰの分類のクラスⅠ、Ⅲ及びⅣの電気生理学的特性を有する不整脈及び狭心症治療剤である。

本邦では、ベプリジル塩酸塩水和物を有効成分と

するベプリコール<sup>®</sup>錠 50 mg 及びベプリコール<sup>®</sup>錠 100 mg (製造販売元: オルガノン株式会社) が上市されている。

トーアエイヨー株式会社は、ベプリコール<sup>®</sup>錠 50 mg 及びベプリコール<sup>®</sup>錠 100 mg と同一有効成分 (ベプリジル塩酸塩水和物) を同量含有する同一剤形の製剤であるベプリジル塩酸塩錠 50 mg 「TE」

表1 治験薬

項目	試験製剤	標準製剤
名称	ベプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」	ベプリコール <sup>®</sup> 錠 100 mg
ロット番号	XN10001	E005G
成分・組成	1錠中ベプリジル塩酸塩水和物 100 mg 含有	1錠中ベプリジル塩酸塩水和物 100 mg 含有

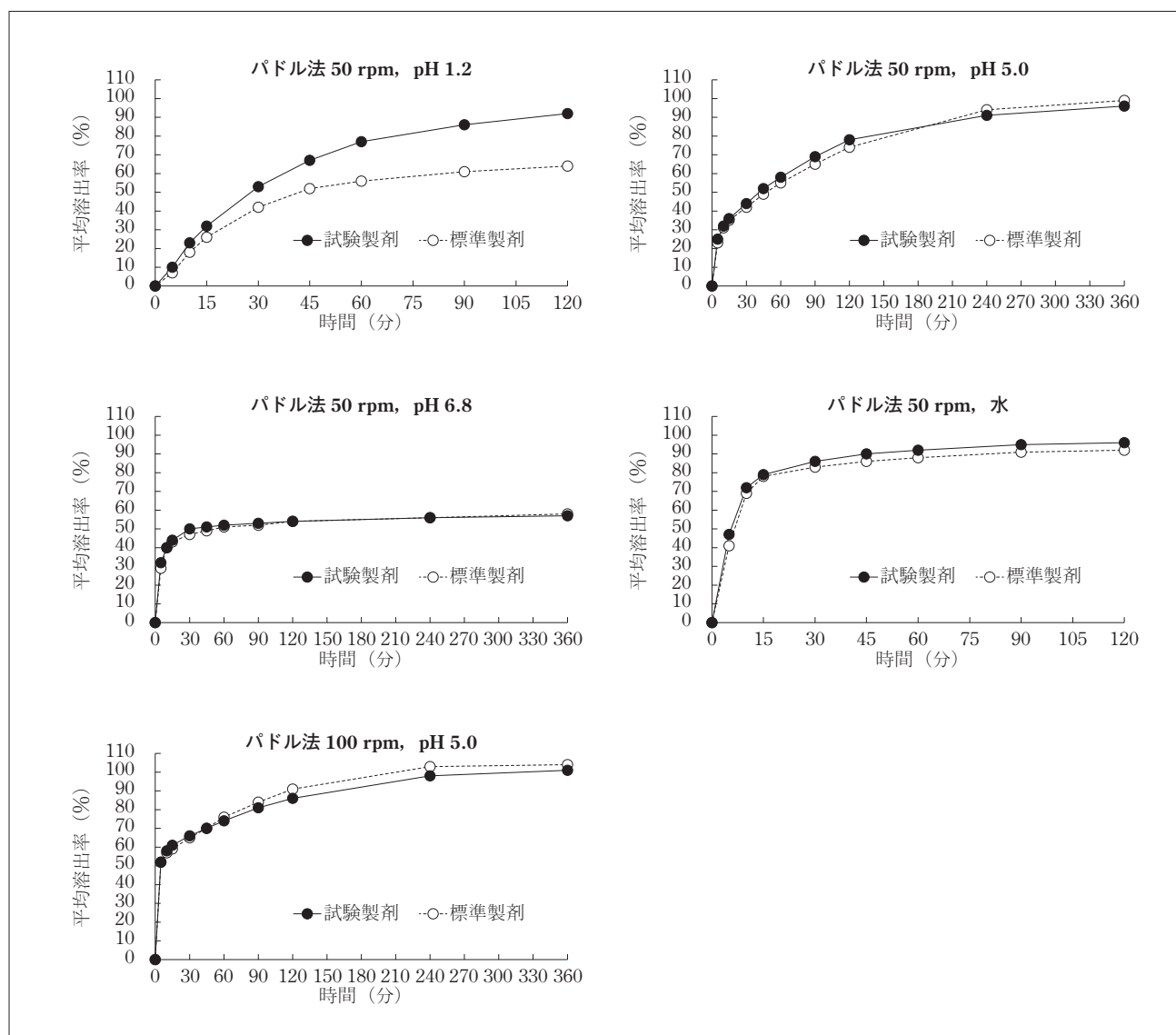


図1 各試験条件下における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線の比較 (n = 12)

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	基準	
パドル法 50 rpm, pH 1.2 <sup>5)</sup>	15分 <sup>3)</sup>	26	32	6	12	適合
	120分 <sup>4)</sup>	64	92	28	12	不適合
パドル法 50 rpm, pH 5.0 <sup>5)</sup>	30分 <sup>1)</sup>	42	44	2	15	適合
	240分 <sup>2)</sup>	94	91	3	15	適合
パドル法 50 rpm, pH 6.8 <sup>5)</sup>	5分 <sup>3)</sup>	29	32	3	12	適合
	360分 <sup>4)</sup>	58	57	1	12	適合
パドル法 50 rpm, 水 <sup>5)</sup>	5分 <sup>1)</sup>	41	47	6	15	適合
	45分 <sup>2)</sup>	86	90	4	15	適合
パドル法 100 rpm, pH 5.0 <sup>5)</sup>	5分 <sup>1)</sup>	52	52	0	15	適合
	90分 <sup>2)</sup>	84	81	3	15	適合

- 1) 標準製剤の平均溶出率が40%付近の適当な時点
- 2) 標準製剤の平均溶出率が85%付近の適当な時点
- 3) 標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点
- 4) 規定された試験時間
- 5) 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 ± (基準) %の範囲にある

表3 標準製剤と試験製剤のf<sub>2</sub>関数の比較時点における平均溶出率の比較とf<sub>2</sub>関数の値

試験条件	項目	平均溶出率 (%)				f <sub>2</sub> 関数	f <sub>2</sub> 関数基準	判定
		Ta/4 付近	2Ta/4 付近	3Ta/4 付近	Ta 付近			
パドル法 50 rpm, pH 1.2	溶出時間	15分	30分	45分	60分 <sup>1)</sup>	42	46	不適合
	標準製剤	26	42	52	56			
	試験製剤	32	53	67	77			
	差	6	11	15	21			

- 1) 規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率の約85%となる適当な時点
- 判定基準：f<sub>2</sub>関数の値が(基準)以上である

及びベプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」を開発した。ベプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」とベプリコール<sup>®</sup>錠 100 mg の生物学的同等性を検証するにあたり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>1)</sup>(以下「同等性試験ガイドライン」という)に基づき、日本人健康成人男性で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。また、ベプリジル塩酸塩錠 50 mg 「TE」とベプリジル塩酸塩錠 100 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」<sup>2)</sup>(以下「含量違い同等性試験ガイドライン」という)に基づき検討した。

## II. ベプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」の生物学的同等性

### 1. 治験薬の溶出挙動

使用した治験薬を表1に示した。ベプリコール<sup>®</sup>錠 100 mg の3ロットについて、「同等性試験ガイドライン」に従った溶出試験を行い、中間の溶出性を示したロットを標準製剤として選択した。

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、また、毎分100回転のパドル法で、試験液にpH 5.0を用いて、試験回数12ベッセルで試験製剤と標準製剤の溶出試験を行った。各試験条件における試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線の比較を図1に、比較時点における

表4 治験デザイン

群	被験者番号	被験者数	第I期	休薬期間	被験者数	第II期
試験製剤先行群	C01 ~ C35	35例	ベプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」 × 1錠	7日間	32例*	ベプリコール <sup>®</sup> 錠 100 mg × 1錠
標準製剤先行群	D01 ~ D35	35例	ベプリコール <sup>®</sup> 錠 100 mg × 1錠		35例	ベプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」 × 1錠

\* : 第II期治験薬投与前に3例中止した

表5 治験スケジュール表

	時刻*	投与後 時間 (hr)	同意 取得	投与 可否 判定	治験薬 投与	観察・検査項目								
						被験者 背景	採血		採尿	診察	血圧・ 脈拍数	体温	心電図	有害 事象
							血漿中 薬物濃度 測定 <sup>†</sup>	臨床 検査						
スクリーニング <sup>§</sup>			○			○		○	○	○	○	○		
前日 (入所日)	—							○	○	○	○	○		
1日目 (投与日)	~ 9:00	投与前		○				○		○	○	○		
	9:00	0			○									
	9:30	0.5						○						
	10:00	1						○						
	10:15	1.25						○						
	10:30	1.5						○						
	10:45	1.75						○						
	11:00	2						○				○		
	12:00	3						○						
	13:00	4						○		○	○			
	14:00	5						○						
	15:00	6						○						
	16:00	7						○						
	17:00	8						○		○	○			
21:00	12						○							
2日目 (観察/退所日)	9:00	24					○	○	○	○		○		
	15:00	30					○		○	○	○	○		

\* : 9:00に服薬した場合の時刻を例として示す。

食事の時刻は、9:00に服薬した場合、朝食は9:00、昼食は13:00、夕食は19:00を目安とし、各時刻における検査の実施後とする。

† : 同時刻に診察、各種検査等がある場合、血漿中薬物濃度測定用採血を時刻通りに実施する。

§ : 第I期治験薬投与前4週間以内に実施する。

試験製剤と標準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及び表3に示す。

試験製剤及び標準製剤の溶出挙動を比較したとこ

ろ、毎分50回転のパドル法で、試験液にpH 5.0、pH 6.8及び水を用いた条件、毎分100回転のパドル法で試験液にpH 5.0を用いた条件で、判定基準

表6 観察及び検査項目

診 察	内科的診察 (自覚症状及び他覚所見), 問診 (薬剤使用の有無, 採血の有無, 他の治験参加への有無, 合併症・ 既往歴の有無, 先天性QT延長症候群の家族歴の有無)*	
身体所見*	身長, 体重, BMI	
バイタルサイン	血圧・脈拍数 (十分な安静の後に測定), 体温 (腋窩)	
心電図検査	12誘導心電図 (十分な安静の後に測定)	
臨床 検査	血液学的検査	白血球数, 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分画 (好塩基球, 好酸球, 好中球, リンパ球, 単球)
	血液生化学検査	総ビリルビン, AST (GOT), ALT (GPT), $\gamma$ -GTP, ALP, 尿素窒素, 総蛋白, アルブミン, LDH, 総コレステロール, HDL-コレステロール, LDL-コレステロール, 中性脂肪, クレアチニン, 尿酸, 電解質 (Na, K, Cl, Mg*), 血糖 (空腹時), CRP
	尿検査	蛋白定性, 糖定性, 尿潜血反応
	免疫学的検査*	HBs抗原, HCV抗体, 梅毒血清反応, HIV抗原・抗体, HTLV-I抗体

\* : スクリーニング検査時の実施項目

表7 被験者背景

項目	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
平均値 ± 標準偏差	23.3 ± 4.6	172.27 ± 5.20	63.68 ± 6.63	21.39 ± 1.83
最小値～最大値	20～39	161.2～183.2	51.3～78.0	18.5～24.7

(n = 70)

に適合し, 毎分50回転のパドル法で試験液にpH 1.2を用いた条件で, 判定基準に不適合となった。以上の結果から, 両製剤の溶出挙動は非類似と判断された。

## 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に関する省令」(平成9年3月27日付厚生省令第28号)に従い, 医療法人北武会 美しが丘病院 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, 2021年4月～8月に久留米大学医学部附属病院において実施した。

### (2) 被験者

治験薬投与前4週以内にスクリーニング検査を実施し, 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, または治験分担医師(以下, 治験責任医師等)が適格と判断した被験者を選択した。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, 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, 試験製剤1錠または標準製剤1錠を水150 mLとともに服用させた。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。

### (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30時間の諸検査終了まで(この期間を「入所期間」とした), 治験責任医師等の管理下におかれた。入所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

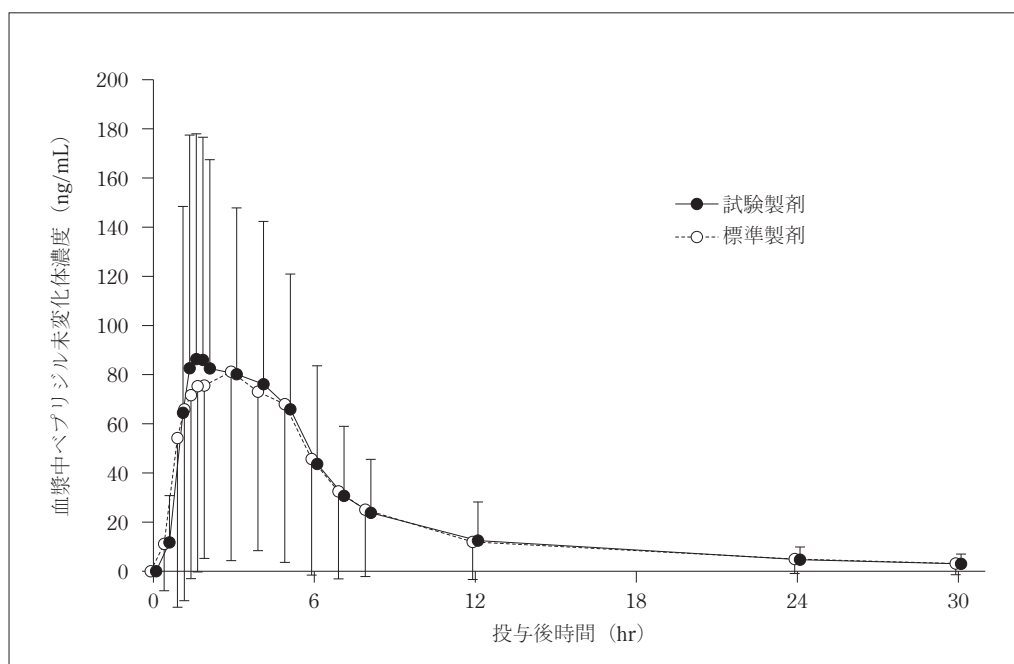


図2 平均血漿中ペプリジル未変化体濃度推移 (平均値 ± 標準偏差, n=67)

表8 薬物動態パラメータ

治験薬	AUC <sub>0-30</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	MRT <sub>0-30</sub> (hr)	MRT <sub>∞</sub> (hr)	kel (1/hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-30</sub> / AUC <sub>∞</sub> (%)
試験製剤	652.6 ± 525.3	134.85 ± 93.15	701.1 ± 583.8*	2.7 ± 1.8	6.2 ± 1.8	8.5 ± 2.8*	0.1142 ± 0.0773*	8.5 ± 4.0*	93.6 ± 5.1*
標準製剤	638.9 ± 560.9	125.97 ± 89.38	689.6 ± 621.7	2.7 ± 1.4	6.3 ± 1.8	8.4 ± 3.0	0.1260 ± 0.0926	7.9 ± 4.0	94.3 ± 4.5

(平均値 ± 標準偏差, n = 67)

\* : kel 欠測が1例いたため, n = 66 にて算出

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。

#### (6) 採血時点及び採血方法

採血時点については, 治験薬投与前, 投与後0.5, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24及び30時間の計16時点とした。各採血時点に, ヘパリンナトリウム添加真空採血管を用いて採血し, 速やかに遠心分離後, 測定時まで-20℃以下で凍結保存した。

#### (7) 血漿中ペプリジル未変化体濃度の測定方法

血漿中ペプリジル未変化体濃度は, 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は2.00 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「Phoenix WinNonlin 8.1 (Certara社)」及び「SAS 9.4 (SAS Institute Japan株式会社)」を使用した。

##### 1) パラメータ

同等性判定パラメータとして投与後30時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-30</sub>) は台形

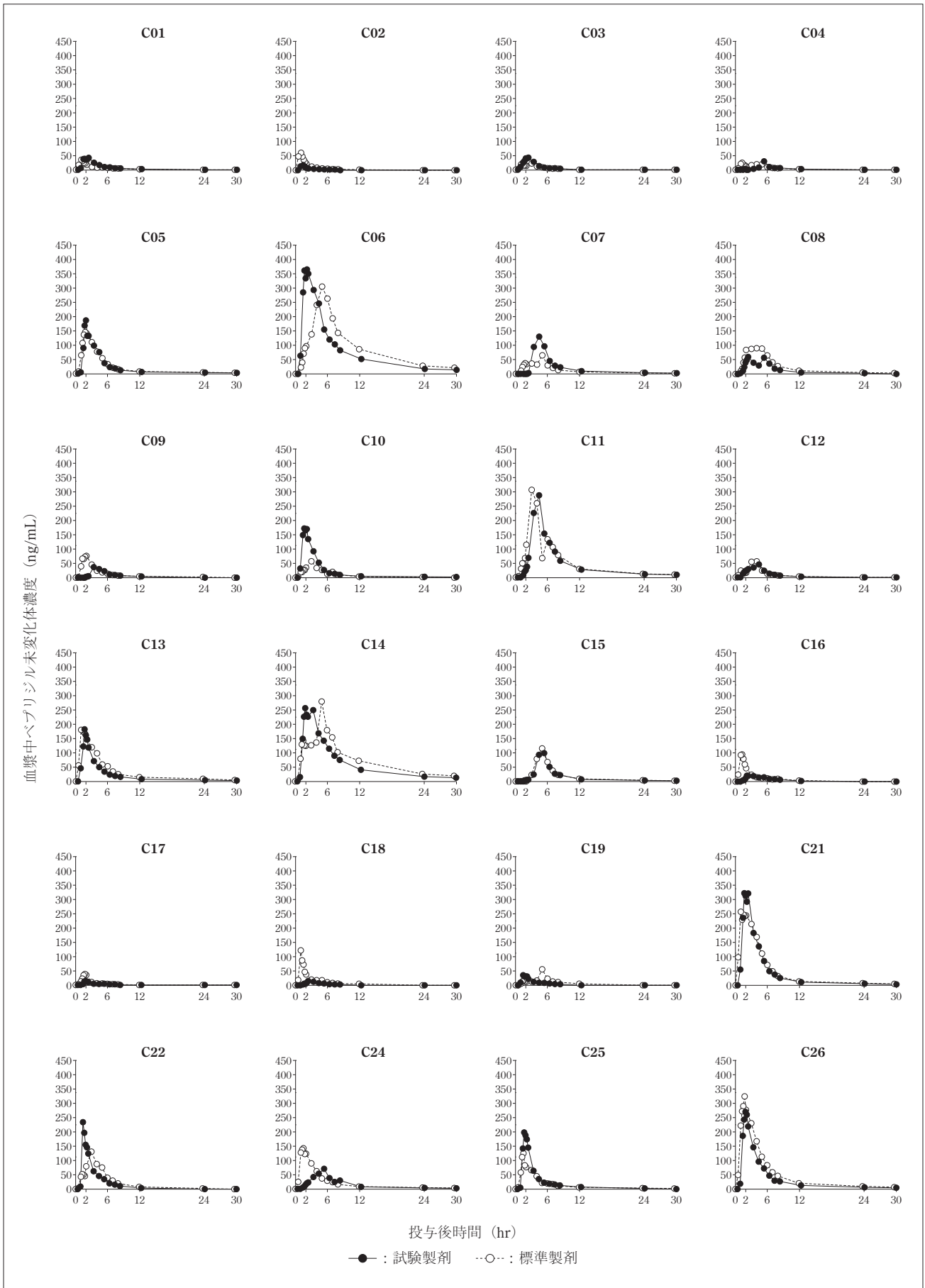


図3 個々の被験者における血漿中ペプリジル未変化体濃度推移 (1)

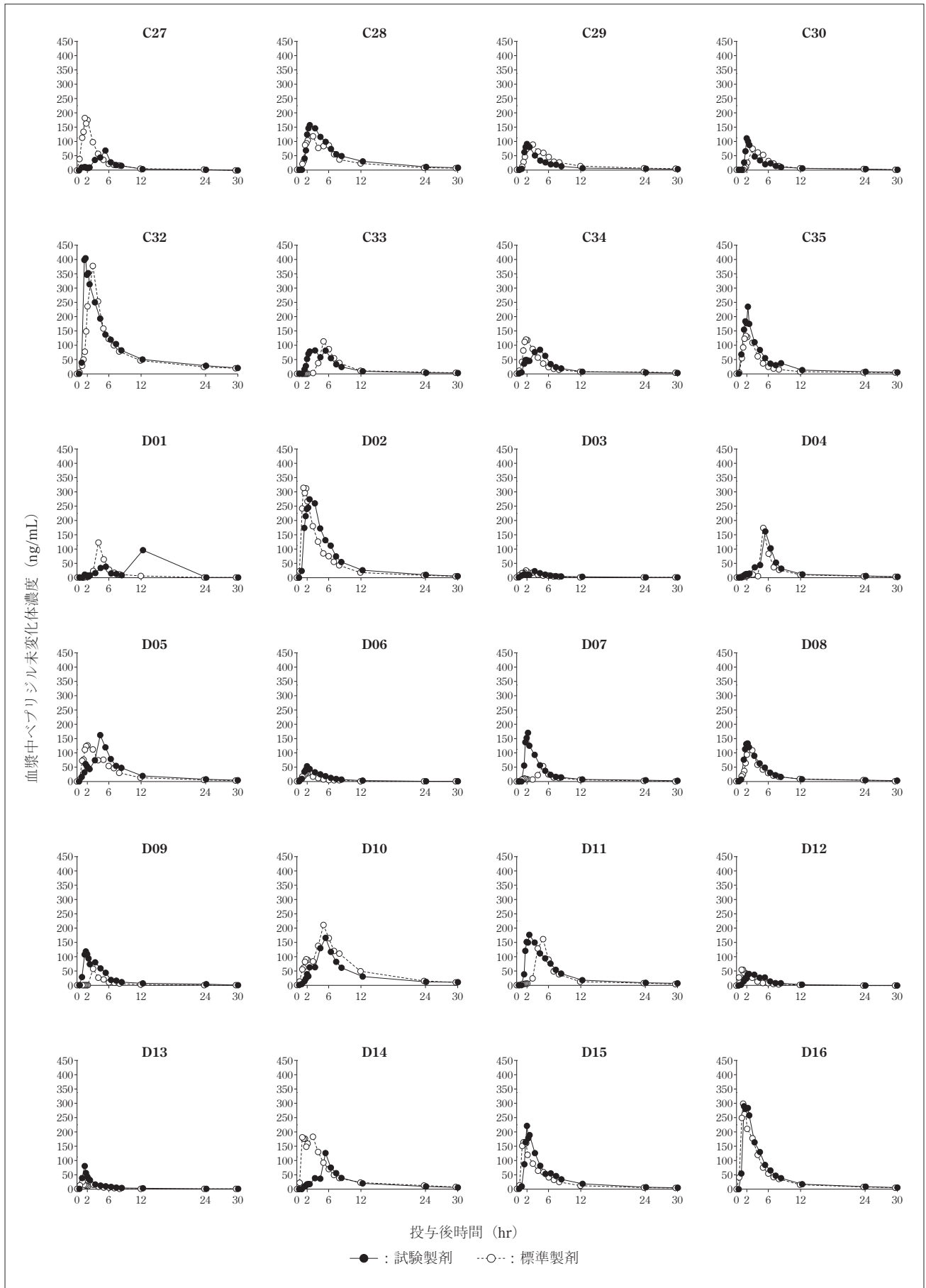


図3 個々の被験者における血漿中ペプリジル未変化体濃度推移 (2)



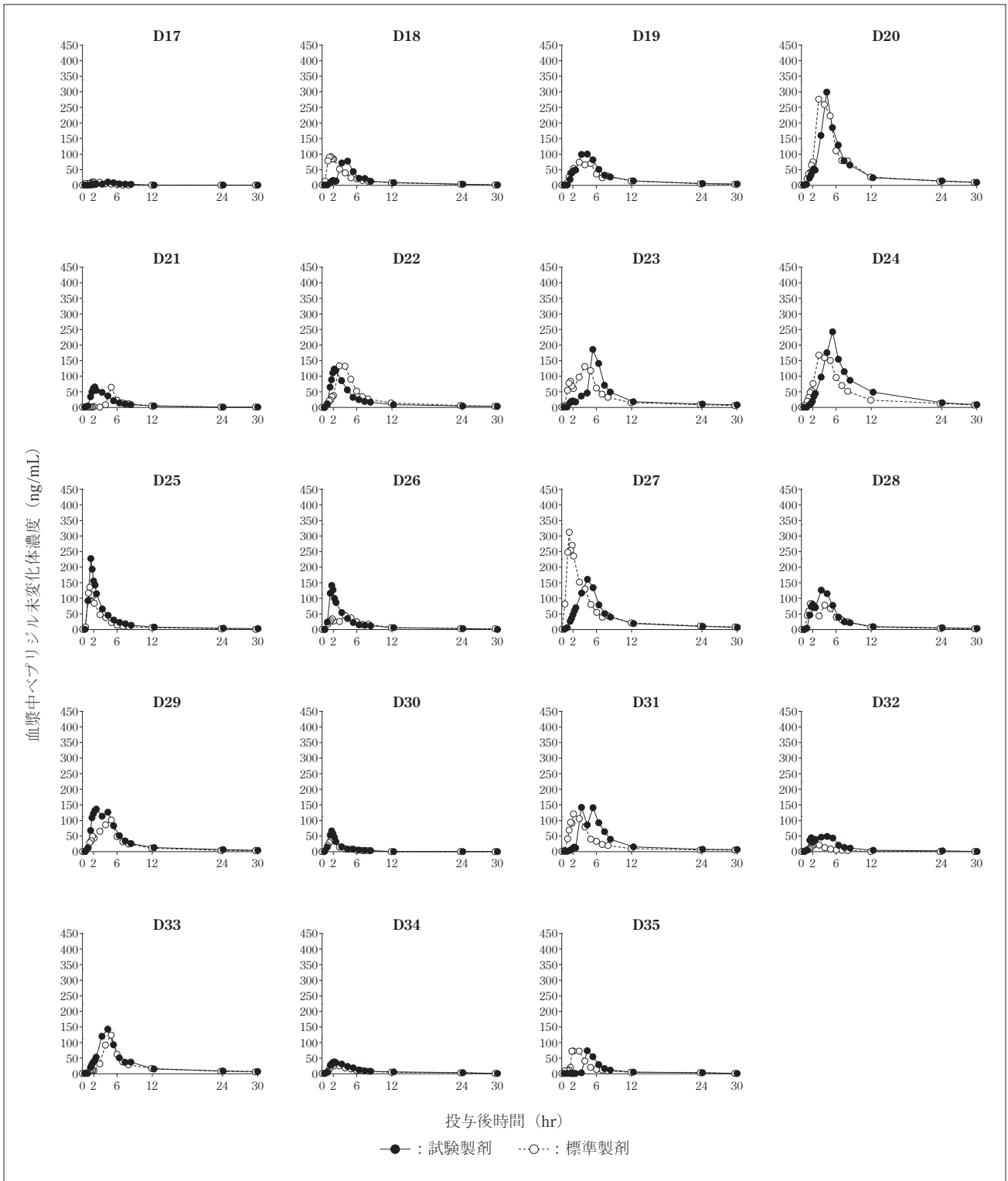


図3 個々の被験者における血漿中ペプリジル未変化体濃度推移 (3)

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  $AUC_{\infty}$ , 最高血漿中濃度到達時間 ( $t_{max}$ ), 投与後 30 時間までの平均滞留時間 ( $MRT_{0-30}$ ),  $MRT_{\infty}$ , 消失速度定数 ( $kel$ ) 及び消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) を算出した。また,  $AUC_{\infty}$  に対す

る  $AUC_{0-30}$  の比を確認した。

## 2) 分散分析

$AUC_{0-30}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{\infty}$ ,  $MRT_{0-30}$ ,  $MRT_{\infty}$ ,  $kel$  及び  $t_{1/2}$  の対数変換値,  $t_{max}$  の未変換値について, 分散分析を行った。

表9 AUC<sub>0-30</sub> の対数変換値を用いた分散分析

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持越し効果	1	0.016258	0.016258	0.0477	0.8277
	被験者 / 群	65	22.141236	0.340634	16.1750	0.0000
被験者内変動	製剤	1	0.004264	0.004264	0.2025	0.6542
	時期	1	0.392460	0.392460	18.6359	0.0001
	残差	65	1.368857	0.021059	—	—

表10 C<sub>max</sub> の対数変換値を用いた分散分析

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持越し効果	1	0.000009	0.000009	0.0000	0.9951
	被験者 / 群	65	15.001403	0.230791	7.5403	0.0000
被験者内変動	製剤	1	0.005844	0.005844	0.1909	0.6636
	時期	1	0.195935	0.195935	6.4015	0.0138
	残差	65	1.989506	0.030608	—	—

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

項 目	AUC <sub>0-30</sub>	C <sub>max</sub>
平均値の差	log(1.03)	log(1.03)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.9320) ~ log(1.1302)	log(0.9178) ~ log(1.1580)

### 3) 生物学的同等性の判定

ベプリジルは血漿中濃度推移の違いによって、重篤な副作用発現リスクが高まる可能性が一般的な薬物に比較して高い薬物と考えられるため、ベプリコール<sup>®</sup>錠 100 mg とベプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」の生物学的同等性を確実に保証することが重要であると考えた。そのため、試験製剤及び標準製剤の AUC<sub>0-30</sub> 及び C<sub>max</sub> の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間が log(0.80) ~ log(1.25) の範囲にあることに加え、試験製剤と標準製剤の AUC<sub>0-30</sub> 及び C<sub>max</sub> の対数変換値の平均値の差が log(0.90) ~ log(1.11) の範囲内となった場合に生物学的に同等であると判定した。

### 3. 結果及び考察

第Ⅰ期治験薬投与後、3例が被験者からの申し出により第Ⅱ期治験薬投与前に中止した。安全性では被験者70例全例を解析対象集団とし、生物学的同等性(薬物動態)では中止例の3例を除外した被験者67例を解析対象集団とした。被験者背景を表7

に示した。

#### (1) 薬物動態

試験製剤及び標準製剤の血漿中薬物濃度の平均血漿中濃度推移及び算出された薬物動態パラメータを図2及び表8に、また、個々の被験者における血漿中薬物濃度推移を図3に示した。

試験製剤の AUC<sub>0-30</sub>、C<sub>max</sub> 及び t<sub>max</sub> はそれぞれ 652.6 ± 525.3 (平均値 ± 標準偏差, 以下同じ) ng・hr/mL, 134.85 ± 93.15 ng/mL 及び 2.7 ± 1.8 hr であった。また、標準製剤の AUC<sub>0-30</sub>、C<sub>max</sub> 及び t<sub>max</sub> はそれぞれ 638.9 ± 560.9 ng・hr/mL, 125.97 ± 89.38 ng/mL 及び 2.7 ± 1.4 hr であった。なお、AUC<sub>0-30</sub>/AUC<sub>∞</sub> は、試験製剤で 93.6 ± 5.1%, 標準製剤で 94.3 ± 4.5% であり、ともに AUC<sub>0-30</sub> は AUC<sub>∞</sub> の80%以上であった。また、採血時点は、投与直前に1点、C<sub>max</sub> に達するまでに1点、C<sub>max</sub> 付近に2点、消失過程に3点を満たしており、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。

表 12 試験製剤 (ペプリジル塩酸塩錠 50 mg 「TE」) の生物学的同等性試験

項目	試験製剤
名称	ペプリジル塩酸塩錠 50 mg 「TE」
ロット番号	XN05001
成分・組成	1錠中ペプリジル塩酸塩水和物 50 mg 含有

標準製剤は表 1 に示したペプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」とした

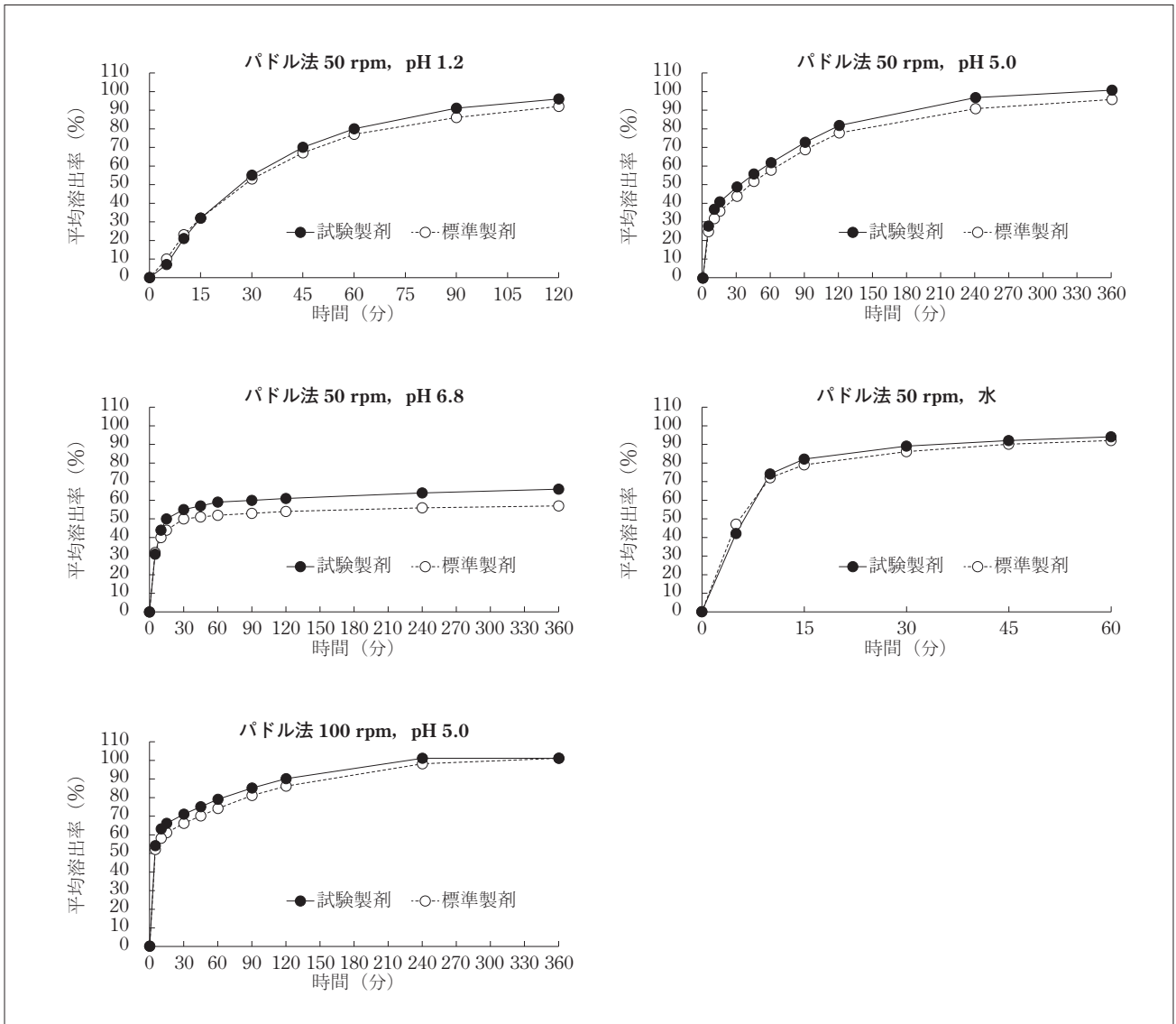


図 4 各試験条件下における試験製剤 (ペプリジル塩酸塩錠 50 mg 「TE」) 及び標準製剤 (ペプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」) の平均溶出曲線の比較 (n = 12)

(2) 統計解析及び生物学的同等性解析結果

同等性判定パラメータである  $AUC_{0-30}$  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、試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差及びその 90%信頼区間を表 11 に示した。 $AUC_{0-30}$  の対数変換値の平均値の差は  $\log(1.03)$ 、そ

の 90%信頼区間は  $\log(0.9320) \sim \log(1.1302)$  であった。 $C_{max}$  の対数変換値の平均値の差は  $\log(1.03)$ 、その 90%信頼区間は  $\log(0.9178) \sim \log(1.1580)$  であった。同等性判定パラメータである  $AUC_{0-30}$  及び  $C_{max}$  について、試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間は、いずれも  $\log(0.80)$

表 13 標準製剤（ベプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」）と試験製剤（ベプリジル塩酸塩錠 50 mg 「TE」）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	基準	
パドル法 50 rpm, pH 1.2 <sup>6)</sup>	15分 <sup>1)</sup>	32	32	0	10	適合
	90分 <sup>3)</sup>	86	91	5	10	適合
パドル法 50 rpm, pH 5.0 <sup>6)</sup>	30分 <sup>1)</sup>	44	49	5	10	適合
	240分 <sup>3)</sup>	91	97	6	10	適合
パドル法 50 rpm, pH 6.8 <sup>6)</sup>	5分 <sup>4)</sup>	32	31	1	8	適合
	360分 <sup>5)</sup>	57	66	9	8	不適合
パドル法 50 rpm, 水 <sup>6)</sup>	10分 <sup>2)</sup>	72	74	2	10	適合
	30分 <sup>3)</sup>	86	89	3	10	適合
パドル法 100 rpm, pH 5.0 <sup>6)</sup>	5分 <sup>1)</sup>	52	54	2	10	適合
	120分 <sup>3)</sup>	86	90	4	10	適合

- 1) 標準製剤の平均溶出率が40%付近の適当な時点
- 2) 標準製剤の平均溶出率が60%付近の適当な時点
- 3) 標準製剤の平均溶出率が85%付近の適当な時点
- 4) 標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点
- 5) 規定された試験時間
- 6) 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 ± (基準) %の範囲にある

表 14 標準製剤（ベプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」）と試験製剤（ベプリジル塩酸塩錠 50 mg 「TE」）の  $f_2$  関数の比較時点における平均溶出率の比較と  $f_2$  関数の値

試験条件	項目	平均溶出率 (%)				$f_2$ 関数	$f_2$ 関数 基準	判定
		Ta/4 付近	2Ta/4 付近	3Ta/4 付近	Ta 付近			
パドル法 50 rpm, pH 6.8	溶出時間	5分	10分	15分	30分 <sup>1)</sup>	67	55	適合
	標準製剤	32	40	44	50			
	試験製剤	31	44	50	55			
	差	1	4	6	5			

- 1) 規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率の約85%となる適当な時点
- 判定基準： $f_2$  関数の値が (基準) 以上である

～log(1.25)の範囲にあり、かつ、試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差がlog(0.90)～log(1.11)の範囲にあったことから、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。また、参考パラメータの分散分析を行った結果、薬剤間差に有意差は認められなかった。

### (3) 安全性

試験製剤投与の70例において有害事象は認められなかった。標準製剤投与の67例のうち、1例(1.5%)に尿潜血陽性の有害事象が認められ、非重篤、軽度、治験薬との関連性はありと判定されたが、無処置で回復が確認されており、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。

## III. ベプリジル塩酸塩錠 50 mg 「TE」の生物学的同等性

### 1. 試験方法

「含量違い同等性試験ガイドライン」に従って評価したベプリジル塩酸塩錠 50 mg 「TE」とベプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」の処方変更水準は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」に従い、溶出試験により生物学的同等性を検討した。

試験製剤にはトーアエイヨー株式会社で製造され

表 15 最終比較時点における試験製剤（ペプリジル塩酸塩錠 50 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.	個々の溶出率 (%)		平均値との差 (%)		基準 1	基準 2	判定
パドル法 50 rpm, pH 1.2	90 分	1 / 7	94	93	3	2	15	25	適合
		2 / 8	90	92	1	1			
		3 / 9	94	93	3	2			
		4 / 10	73	92	18	1			
		5 / 11	94	90	3	1			
		6 / 12	95	92	4	1			
		平均値	91		—				
		差の最大値	—		18				
パドル法 50 rpm, pH 5.0	240 分	1 / 7	98	97	1	0	15	25	適合
		2 / 8	96	94	1	3			
		3 / 9	98	96	1	1			
		4 / 10	96	96	1	1			
		5 / 11	97	96	0	1			
		6 / 12	96	99	1	2			
		平均値	97		—				
		差の最大値	—		3				
パドル法 50 rpm, pH 6.8	360 分	1 / 7	66	64	0	2	12	20	適合
		2 / 8	67	63	1	3			
		3 / 9	68	64	2	2			
		4 / 10	67	64	1	2			
		5 / 11	67	65	1	1			
		6 / 12	67	65	1	1			
		平均値	66		—				
		差の最大値	—		3				
パドル法 50 rpm, 水	30 分	1 / 7	92	90	3	1	15	25	適合
		2 / 8	91	89	2	0			
		3 / 9	75	85	14	4			
		4 / 10	87	94	2	5			
		5 / 11	89	92	0	3			
		6 / 12	94	87	5	2			
		平均値	89		—				
		差の最大値	—		14				
パドル法 100 rpm, pH 5.0	120 分	1 / 7	89	92	1	2	15	25	適合
		2 / 8	89	88	1	2			
		3 / 9	90	89	0	1			
		4 / 10	90	93	0	3			
		5 / 11	88	91	2	1			
		6 / 12	92	94	2	4			
		平均値	90		—				
		差の最大値	—		4				

判定基準：試験製剤の平均溶出率 ± (基準 1) % の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、± (基準 2) % の範囲を超えるものがない

たベプリジル塩酸塩錠 50 mg 「TE」のロット番号 XN05001 を用いた (表 12)。標準製剤にはヒトを対象とした生物学的同等性試験によりベプリコール<sup>®</sup>錠 100 mg との同等性が確認されたベプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」のロット番号 XN10001 を選択した。溶出試験は、ベプリジル塩酸塩錠 50 mg 「TE」及びベプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」各 1 錠で実施した。

## 2. 結果及び考察

試験製剤と標準製剤につき、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、また、毎分 100 回転のパドル法で、試験液に pH 5.0 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試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線の比較を図 4、比較時点における試験製剤と標準製剤の平均溶出率の比較、溶出挙動の同等性の判定を表 13 及び表 14、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 15 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、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動を比較したところ、平均溶出率及び個々の溶出率とも、毎分 50 回転及び毎分 100 回転のパドル法で、いずれの試験液においても判定基準に適合した。以上の結果から、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

ベプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」と標準製剤であるベプリコール<sup>®</sup>錠 100 mg の生物学的同等性を検証した。その結果、両製剤の AUC<sub>0-30</sub> 及び C<sub>max</sub> 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、かつ、対数変換値の平均値の差が  $\log(0.90) \sim \log(1.11)$  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、ベプリジル塩酸塩錠 50 mg 「TE」とベプリジル塩酸塩錠 100 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。

## 利 益 相 反

ベプリジル塩酸塩錠 100 mg 「TE」の生物学的同等性試験は、トーアエイヨー株式会社からの委託により契約を締結して、久留米大学医学部附属病院で実施した。共著者の内田直樹はトーアエイヨー株式会社の医学専門家で、トーアエイヨー株式会社から業務委託料を受け取った。共著者のうち、田浦健一郎、亀岡友子、野本悟志、田中真理恵はトーアエイヨー株式会社の社員である。

## 参 考 文 献

- 1) 厚生労働省：薬生薬審発 0319 第 1 号 別紙 1 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和 2 年 3 月 19 日)
- 2) 厚生労働省：薬生薬審発 0319 第 1 号 別紙 2 「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」(令和 2 年 3 月 19 日)