

トラセミド OD 錠 4mg 「TE」  
トラセミド OD 錠 8mg 「TE」

生物学的同等性試験

トーアエイヨー株式会社

## トラセミド OD 錠 8mg 「TE」 の生物学的同等性試験

### 1 はじめに

トラセミド OD 錠 8mg 「TE」につき、「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）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」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）に従い、既に上市されている同一有効成分を含有する錠剤を標準製剤として生物学的同等性を比較検討した。

### 2 製剤

試験製剤：トラセミド OD 錠 8mg 「TE」

標準製剤：市販錠剤（トラセミドとして 8mg）

### 3 溶出試験

#### 3.1 試験条件

試験方法：日本薬局方一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の量：900 mL

試験液の温度：37±0.5°C

回転数：50 rpm

試験液：日本薬局方溶出試験第 1 液（pH1.2）

薄めた McIlvaine 緩衝液（pH5.0）

日本薬局方溶出試験第 2 液（pH6.8）

日本薬局方精製水（水）

試験回数：12 ベッセル

測定方法：液体クロマトグラフィー

#### 3.2 試験結果及び結論

各試験条件におけるトラセミド OD 錠 8mg 「TE」及び標準製剤（錠剤、8mg）の平均溶出曲線の比較を図 1 に、比較時点における平均溶出率の比較、溶出挙動の類似性の判定を表 1 に示した。

トラセミド OD 錠 8mg 「TE」及び標準製剤（錠剤、8mg）の溶出挙動を比較したところ、全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。

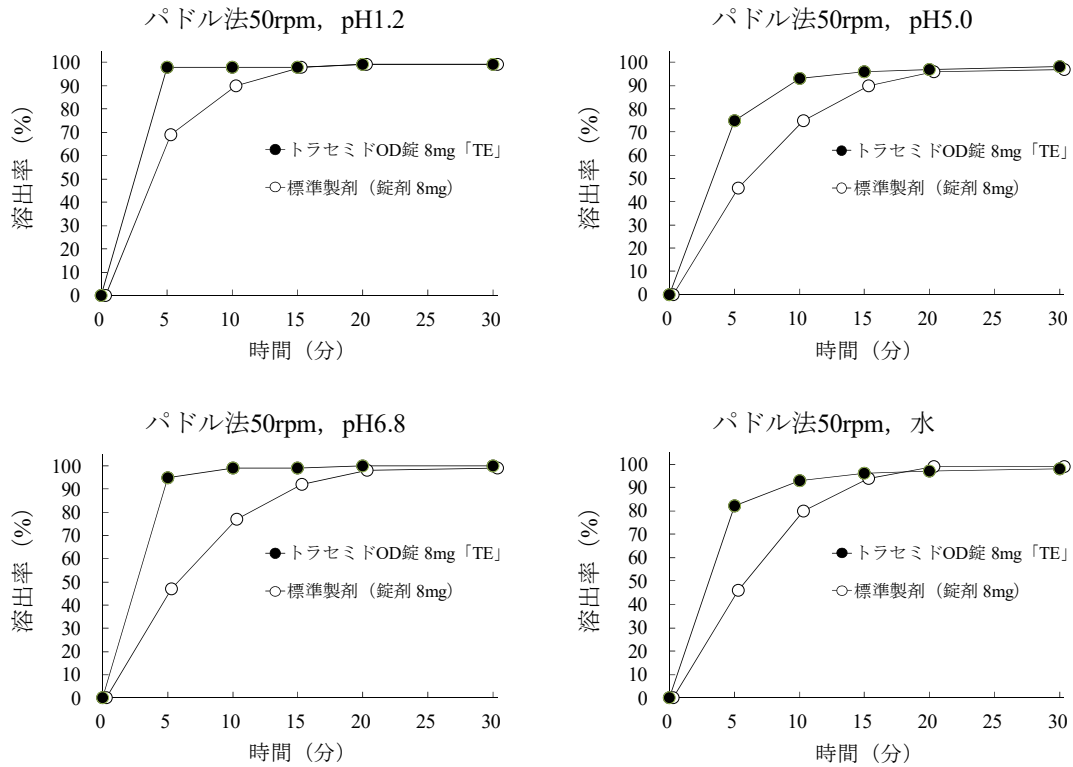


図1 各試験条件におけるトラセミド OD 錠 8mg 「TE」 及び標準製剤（錠剤、8mg）の平均溶出曲線の比較（n=12）

表1 試験製剤（トラセミド OD 錠 8mg 「TE」）及び標準製剤（錠剤、8mg）の比較時点における平均溶出率の比較（n=12）

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 50rpm pH1.2	15分	98	98	0	適合 <sup>1)</sup>
パドル法 50rpm pH5.0	15分	90	96	6	適合 <sup>1)</sup>
パドル法 50rpm pH6.8	15分	92	99	7	適合 <sup>1)</sup>
パドル法 50rpm 水	15分	94	96	2	適合 <sup>1)</sup>

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。

## 4 生物学的同等性試験

### 4.1 試験方法

トラセミド OD 錠 8mg 「TE」が口腔内崩壊錠であるため、水と共に服用する試験（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。

健康成人男子 20 例を対象に、トラセミド OD 錠 8mg 「TE」及び標準製剤（錠剤、8 mg）について、2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー法（表 2）にて絶食単回経口投与し、血漿中トラセミド未変化体濃度を測定した。AUC 及び  $C_{max}$  の対数変換値を用いて 90%信頼区間を推定し、両製剤の生物学的同等性を評価した。

表 2 試験デザイン

#### 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 8mg 「TE」×1 錠 〈水 150mL〉	3 日間	10 例	標準製剤（錠剤、8 mg）×1 錠 〈水 150mL〉
10 例	標準製剤（錠剤、8 mg）×1 錠 〈水 150mL〉		10 例	トラセミド OD 錠 8mg 「TE」×1 錠 〈水 150mL〉

#### 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 8mg 「TE」×1 錠 〈水なし〉	3 日間	9 例 <sup>注)</sup>	標準製剤（錠剤、8 mg）×1 錠 〈水 150mL〉
10 例	標準製剤（錠剤、8 mg）×1 錠 〈水 150mL〉		10 例	トラセミド OD 錠 8mg 「TE」×1 錠 〈水なし〉

注) 第I期終了後の中止例が 1 例あった。

### 4.2 試験結果

#### 4.2.1 水あり投与試験

トラセミド OD 錠 8mg 「TE」及び標準製剤（錠剤、8 mg）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 3 に、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その 90%信頼区間を表 4 に示した。

$AUC_{0-12}$  の対数変換値の平均値の差は  $\log(1.0103)$ 、その 90%信頼区間は  $\log(0.9801) \sim \log(1.0413)$  であり、 $C_{max}$  の対数変換値の平均値の差は  $\log(1.0026)$ 、その 90%信頼区間は  $\log(0.9256) \sim \log(1.0859)$  であった。

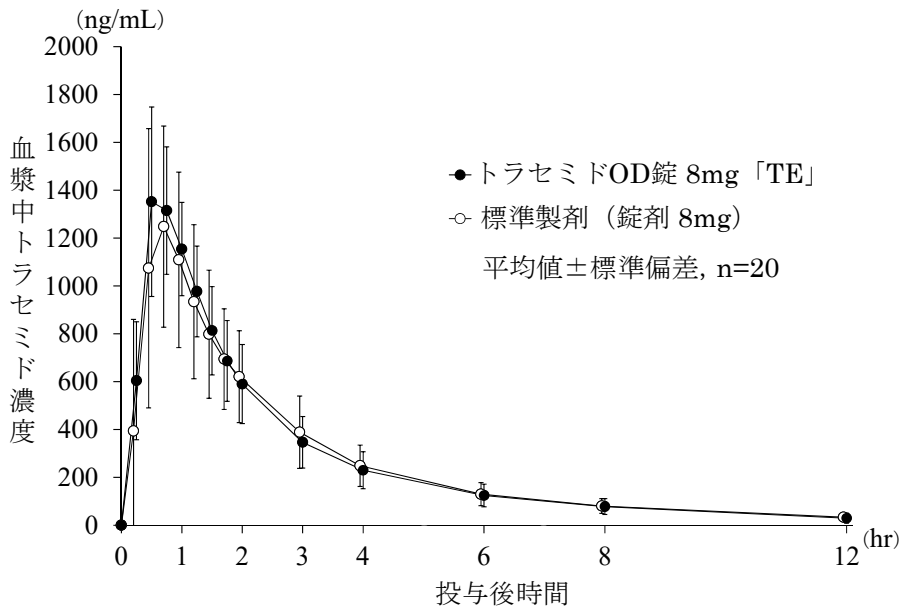


図2 血漿中トラセミド濃度推移（水あり投与試験）

表3 薬物動態パラメータ（水あり投与試験）

	AUC <sub>0-12</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	MRT <sub>0-12</sub> (hr)	kel (/hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-12</sub> / AUC <sub>∞</sub>
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)

表4 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 <sub>0-12</sub>	C <sub>max</sub>
対数変換値の平均値の差	log(1.0103)	log(1.0026)
対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9801)~log(1.0413)	log(0.9256)~log(1.0859)

## 4.2.2 水なし投与試験

水なし投与試験では、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。

トラセミドOD錠8mg「TE」及び標準製剤（錠剤、8mg）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3及び表5に、同等性判定パラメータであるAUC<sub>0-12</sub>及びC<sub>max</sub>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%信頼区間を表6に示した。

AUC<sub>0-12</sub>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)であり、C<sub>max</sub>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。

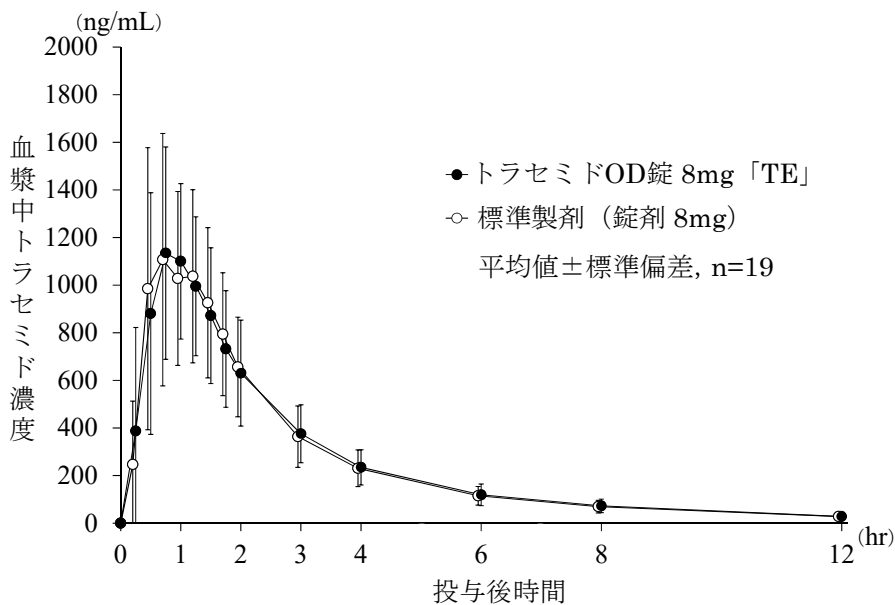


図3 血漿中トラセミド濃度推移（水なし投与試験）

表5 薬物動態パラメータ（水なし投与試験）

	AUC <sub>0-12</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	MRT <sub>0-12</sub> (hr)	kel (/hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-12</sub> / AUC <sub>∞</sub>
試験製剤: トラセミド OD 錠 8mg「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 8mg	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)

表 6 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 <sub>0-12</sub>	C <sub>max</sub>
対数変換値の平均値の差	log(0.9984)	log(0.9562)
対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9737)~log(1.0238)	log(0.8461)~log(1.0806)

#### 4.3 結論

トラセミド OD 錠 8mg 「TE」及び標準製剤（錠剤、8 mg）は、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、同等性判定パラメータである AUC<sub>0-12</sub> 及び C<sub>max</sub> について、対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間が、log(0.80)~log(1.25)の範囲にあったことから、両製剤は生物学的に同等な製剤であると判断された。

## トラセミド OD錠 4mg「TE」の生物学的同等性試験

### 1 はじめに

トラセミド OD錠 4mg「TE」につき、「含量が異なる経口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、平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号にて一部改正）に従い、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により既に上市されている同一有効成分を同量含有する錠剤と同等性が確認されたトラセミド OD錠 8mg「TE」を標準製剤として、溶出挙動を比較検討した。

### 2 製剤

試験製剤：トラセミド OD錠 4mg「TE」

標準製剤：トラセミド OD錠 8mg「TE」

### 3 溶出試験条件

試験方法：日本薬局方一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の温度：37±0.5℃

試験液の量：900 mL

回転数：50 rpm

試験液：日本薬局方溶出試験第1液（pH1.2）

薄めた McIlvaine 緩衝液（pH5.0）

日本薬局方溶出試験第2液（pH6.8）

日本薬局方精製水（水）

試験回数：12 ベッセル

測定方法：液体クロマトグラフィー

### 4 試験結果及び結論

各試験条件におけるトラセミド OD錠 4mg「TE」及びトラセミド OD錠 8mg「TE」の平均溶出曲線の比較を図4に、比較時点における平均溶出率の比較、溶出挙動の類似性の判定を表7、最終比較時点におけるトラセミド OD錠 4mg「TE」の平均溶出率と個々の溶出率の差を表8に示した。

トラセミド OD錠 4mg「TE」とトラセミド OD錠 8mg「TE」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。



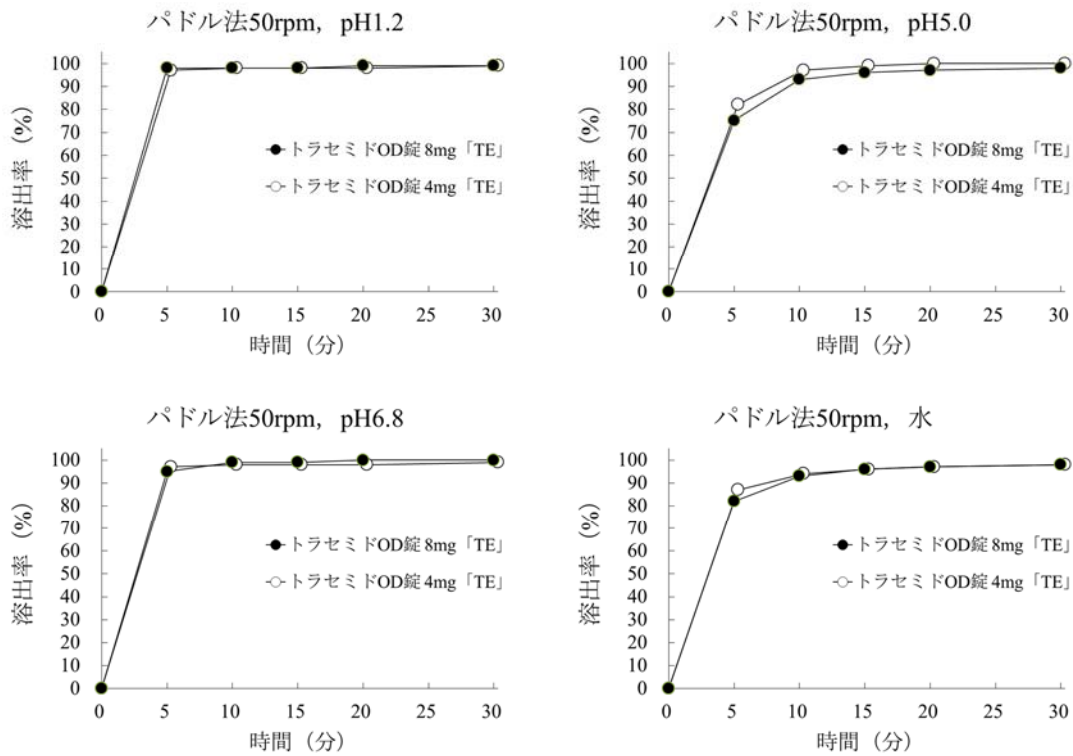


図4 各試験条件におけるトラセミド OD 錠 4mg 「TE」 及びトラセミド OD 錠 8mg 「TE」 の平均溶出曲線の比較 (n=12)

表7 トラセミド OD 錠 4mg 「TE」 (試験製剤) 及びトラセミド OD 錠 8mg 「TE」 (標準製剤) の比較時点における平均溶出率の比較 (n=12)

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 50rpm pH1.2	15分	98	98	0	適合 <sup>1)</sup>
パドル法 50rpm pH5.0	15分	96	99	3	適合 <sup>1)</sup>
パドル法 50rpm pH6.8	15分	99	98	1	適合 <sup>1)</sup>
パドル法 50rpm 水	15分	96	96	0	適合 <sup>1)</sup>

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 $\pm 10\%$ の範囲にある。

表 8 最終比較時点における試験製剤（トラセミド OD 錠 4mg 「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 50rpm pH1.2	15分	個々の溶出率(%)	99	99	98	98	98	98	98	98	98	97	98	97	98	—	適合 <sup>1)</sup>
		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 50rpm pH5.0	15分	個々の溶出率(%)	99	100	99	100	98	100	99	97	99	99	98	98	99	—	適合 <sup>1)</sup>
		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 50rpm pH6.8	15分	個々の溶出率(%)	99	97	98	99	97	96	99	98	99	99	97	99	98	—	適合 <sup>1)</sup>
		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 50rpm 水	15分	個々の溶出率(%)	97	96	97	97	97	95	95	96	96	96	96	96	96	—	適合 <sup>1)</sup>
		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 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。