

## 【臨床試験】

## Telithromycin 小型製剤の既存製剤との同等性

石原 浪砂<sup>1)</sup>・榎本 耕一<sup>2)</sup>・阿部 健一<sup>3)</sup>・Montay Guy<sup>4)</sup>・谷古宇 秀<sup>5)</sup><sup>1)</sup>アベンティス ファーマ株式会社開発研究所臨床薬理研究室\*<sup>2)</sup>同 臨床研究センター分析研究室<sup>3)</sup>同 臨床研究センター製剤研究室<sup>4)</sup>Clinical Pharmacokinetics, Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Aventis Pharma France<sup>5)</sup>東京女子医科大学附属第二病院薬剤部

(平成16年12月27日受付・平成17年3月18日受理)

経口ケトライド系抗菌薬である telithromycin (TEL) の既存製剤 (300 mg 錠) の服用性を改善する目的で、体積を約 75% に縮小した小型製剤を開発した。それに伴い両製剤の生物学的同等性を検討するため、溶出試験ならびにヒトでの生物学的同等性試験を実施した。溶出試験では、規定されたいずれの試験液においても、既存製剤、小型製剤とも 15 分以内に平均 85% 以上溶出し、ガイドラインにおける基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は同等と判定された。ヒト生物学的同等性試験 (600 mg 単回投与) では、最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ )、血漿中濃度 時間曲線下面積 ( $AUC_{0-z}$ ) の平均値の比 (小型製剤/既存製剤) がそれぞれ 94.2%、97.0% で、両側 90% 信頼区間も生物学的同等の許容域である 80~125% の範囲内であったことから、同等と判定された。

以上の結果から、TEL 小型製剤は既存製剤と生物学的に同等であることが確認された。

**Key words:** telithromycin, reduced-size formulation, dissolubility, bioequivalence, ketolide

Telithromycin (TEL) は、アベンティス ファーマ社が開発した世界初のケトライド系抗菌薬である。本邦ではすでに 2003 年 10 月に承認され、同 12 月より呼吸器領域感染症、副鼻腔炎および歯科・口腔外科領域感染症の治療薬として使用されている。本製剤は 1 錠中に TEL を 300 mg (力価) 含有するフィルムコート錠であるが、服用性を改善する目的で同じ 300 mg 含有の小型製剤の開発を行った。小型製剤では、既存製剤の処方をもとに添加剤の種類および分量を大きく変更することによって小型化を行ったが、賦形剤として用いている乳糖および結晶セルロースの変更の程度がいずれも 15% を超えるため、「経口固形製剤の処方変更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 67 号)」<sup>1)</sup> の規定では E 水準 (後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う) に該当するものであった。そこで、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (以下、後発医薬品ガイドライン) (平成 13 年 5 月 31 日医薬審発第 786 号)」<sup>2)</sup> に従い、溶出試験ならびにヒトでの生物学的同等性試験を行い、両製剤の生物学的同等性を検討したので、その成績を報告する。

### I. 小型製剤の性状および処方

小型製剤および既存製剤の性状を Table 1 に示した。小型製剤の長径は 12.6 mm、短径は 7.9 mm、厚さは 5.5 mm で、既存製剤に比べて長径は 1.4 mm、短径は 0.9 mm、厚さは 0.5 mm 短くなり、体積は約 25% 減少した。

色および剤形は、両製剤とも同じ薄いだいたい色のフィルムコーティング錠である。

既存製剤から小型製剤への処方の変更点は、添加剤中、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースの分量を大きく変更した点にある。このことによって、製剤 (素錠) 中の添加剤の分量は、既存製剤と比較して半量となり、体積比で約 75% に小型化することが可能となった。

### II. 生物学的同等性試験

#### 1. 試験方法

##### 1) 溶出試験

後発医薬品ガイドラインに従い、以下の方法にて試験を実施した。各製剤ともに 1 条件につき 12 容器 (1 容器あたり錠剤 1 錠) で試験を行い、溶出率の平均値を用いて溶出挙動の同等性を評価した。

試験法: パドル法

試験液の量: 900 mL

試験液の温度:  $37 \pm 0.5$

試験液 (回転数):

- ① 日本薬局方 (JP14) 崩壊試験の第 1 液 (pH 1.2)  $\times$  50 rpm)
- ② 薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH 5.0)  $\times$  50 rpm)
- ③ 日本薬局方 (JP14) 崩壊試験の第 2 液 (pH 6.8)  $\times$  50

\* 東京都新宿区西新宿 3 20 2 東京オペラシティタワー



Table 3. Results of dissolution test

Test condition		Dissolution in 15 minutes (%) (mean value of 12 tablets)		Evaluation (validated when dissolution in 15 minutes is $\geq 85\%$ for the standard/reference tablet and $\geq 85\%$ for the study/test tablet)*
rpm	Test solution	Standard/reference formulation (300 mg tablet)	Study/test formulation (reduced-size 300 mg tablet)	
50	Nikkyoku solution No. 1 used in disintegration test (pH 1.2)	99.2	100.1	equivalent
	McIlvaine buffer (pH 5.0)	100.0	94.1	equivalent
	Nikkyoku solution No. 2 used in disintegration test (pH 6.8)	101.4	93.7	equivalent
100	Nikkyoku solution No. 2 used in disintegration test (pH 6.8)	102.4	101.0	equivalent

\*Section 3, A, V, 4: Evaluation of equivalence for dissolution profiles, Guidelines for Bioequivalence of Generic Drugs (notification No.786, MHLW, May 31, 2001), Chapter 3, A, V, 4. Judgment of Equivalence in Elution Behaviors.

Table 4. Subject profiles

		Male (n = 21)	Female (n = 17)	All (n = 38)
Age (years)	Mean (SD)	31.1 (8.5)	31.4 (10.6)	31.2 (9.3)
	Median	31	26	30
	Range	19-50	18-48	18-50
Height (cm)	Mean (SD)	180.1 (6.4)	170.8 (7.1)	175.9 (8.1)
	Median	180.0	170.0	177.0
	Range	168.0-191.0	159.0-185.0	159.0-191.0
Weight (kg)	Mean (SD)	76.4 (8.0)	62.9 (6.9)	70.4 (10.1)
	Median	76.6	61.6	70.7
	Range	58.2-90.9	52.0-73.4	52.0-90.9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean (SD)	23.5 (1.7)	21.6 (2.1)	22.7 (2.1)
	Median	23.6	21.9	23.2
	Range	19.2-26.3	18.0-24.9	18.0-26.3

試験スケジュールを Table 2 に示した。投与量は、既存製剤の承認用量である 600 mg とした。被験者に、小型製剤または既存製剤 600 mg (300 mg × 2 錠) を空腹条件下で水 240 mL とともに単回経口投与し、投与前、投与 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 34 および 48 時間後に血漿中薬物濃度測定のための血液サンプルをヘパリンナトリウム入り真空採血管に採取した。さらに 1 週間以上の休薬期間の後、同様の方法にてもう一方の製剤を投与した。血漿中薬物濃度は、液体クロマトグラフ/質量分析 (LC/MS) 法<sup>3)</sup>にて測定し、薬物動態学的パラメータとして、 $C_{max}$ 、最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{max}$ )、 $AUC_{0-z}$ 、 $AUC_0-\infty$ 、血中半減期 ( $T_{1/2z}$ ) をノンコンパートメント解析により算出した。

同等性の判定は、後発品ガイドラインに従って、小型製剤と既存製剤の生物学的同等性判定のパラメータ ( $C_{max}$  および  $AUC$ ) の平均値比の両側 90% 信頼区間が 80 ~ 125% の範囲にある時、生物学的に同等であると判定した。

## 2. 成績

### 1) 溶出試験

試験結果を Table 3 に示した。いずれの試験条件においても小型製剤、既存製剤ともに 15 分以内に平均 85% 以上溶出しており、後発医薬品ガイドラインの同等性判定基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は同等と判定した。

### 2) ヒト生物学的同等性試験

#### (1) 被験者

被験者は 18 ~ 50 歳の外国人健康成人 38 例 (男 21, 女 17) で、その被験者背景を Table 4 に示した。なお試験途中で、自己都合および呼気アルコール試験陽性により 2 例が脱落した。生物学的同等性の解析対象例数および安全性評価例数は、それぞれ 36 例および 38 例であった。

#### (2) 血漿中 TEL 濃度

小型製剤と既存製剤の、血漿中 TEL 濃度推移を Fig. 1 に、薬物動態パラメータおよび同平均値の比の両側 90% 信頼区間を Table 5 に示した。 $C_{max}$  の平均値は小型製剤

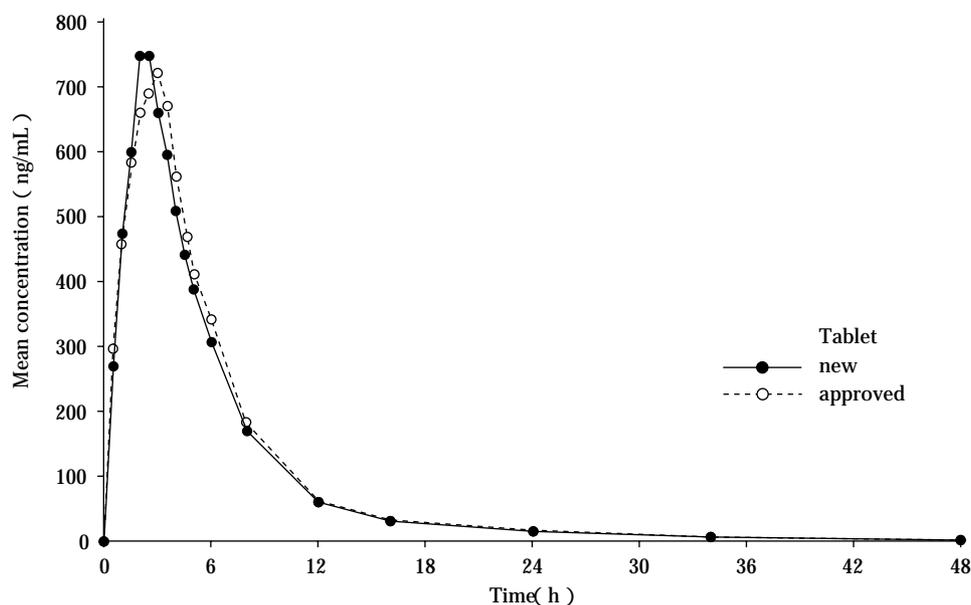


Fig. 1. Plasma telithromycin concentration profiles after single oral dose of 600 mg (mean, n = 36)

Table 5. Pharmacokinetic parameters after single oral dose of 600 mg

Parameter	New tablet (reduced-size 300 mg tablet)		Approved tablet (300 mg tablet)		Ratio <sup>a)</sup> (%)	[ 90% confidence interval ]	ANOVA P-value
C <sub>max</sub> (ng/mL)	928	( 32 )	987	( 33 )	94.2	[ 87.9, 100.9 ]	0.1523
T <sub>max</sub> (h)	2.5	( )	2.5	( )	( )		0.7580
AUC <sub>0-z</sub> (ng · h/mL)	4,360	( 32 )	4,513	( 33 )	97.0	[ 91.4, 103.1 ]	0.4053
AUC <sub>0-∞</sub> (ng · h/mL) <sup>b)</sup>	4,633	( 32 )	5,140	( 29 )	94.9	[ 87.1, 103.4 ]	0.3022
T <sub>1/2 z</sub> (h) <sup>b)</sup>	7.68	( 25 )	8.58	( 39 )			0.6342

Mean ( Coefficient of variation% ), T<sub>max</sub> median, not calculated, n = 36

Limit of quantification: 5.00 ng/mL

a) Point estimates of mean ratios( new tablet( test )/approved tablet( reference ) )based on log-transformed data analysis

b) New tablet ( test ) n = 26, approved tablet ( reference ) n = 25

Table 6. Adverse events

System organ class/Preferred term	All AEs			Possibly related AEs		
	New formulation	Approved formulation	All	New formulation	Approved formulation	All
Number of Subjects included in safety assessment	36	38	38	36	38	38
Number of subjects with TEAEs*	4 ( 11.1 )	5 ( 13.2 )	8 ( 21.1 )	1 ( 2.8 )	3 ( 7.9 )	4 ( 10.5 )
[ Number of incidence ]	[ 5 ]	[ 8 ]	[ 13 ]	[ 1 ]	[ 4 ]	[ 5 ]
Number of subjects for each AE						
Gastrointestinal disorders	3 ( 8.3 )	4 ( 10.5 )	6 ( 15.8 )	0	2 ( 5.3 )	2 ( 5.3 )
Dyspepsia	0	1 ( 2.6 )	1 ( 2.6 )	0	0	0
Flatulence	0	1 ( 2.6 )	1 ( 2.6 )	0	0	0
Loose stools	2 ( 5.6 )	3 ( 7.9 )	5 ( 13.2 )	0	2 ( 5.3 )	2 ( 5.3 )
Nausea	1 ( 2.8 )	0	1 ( 2.6 )	0	0	0
Nervous system disorders	2 ( 5.6 )	1 ( 2.6 )	3 ( 7.9 )	1 ( 2.8 )	1 ( 2.6 )	2 ( 5.3 )
Headache	2 ( 5.6 )	1 ( 2.6 )	3 ( 7.9 )	1 ( 2.8 )	1 ( 2.6 )	2 ( 5.3 )

\* Treatment Emergent Adverse Events

Number (%) of subjects

928 ng/mL, 既存製剤 987 ng/mL で, 平均値比 (小型製剤/既存製剤) は 94.2%, その両側 90% 信頼区間は [ 87.9, 100.9 ] であった。AUC<sub>0-24</sub> の平均値は小型製剤 4,360 ng · h/mL, 既存製剤 4,513 ng · h/mL で, 平均値比 (小型製剤/既存製剤) は 97.0%, その両側 90% 信頼区間は [ 91.4, 103.1 ] であった。C<sub>max</sub> および AUC の既存製剤に対する小型製剤の平均値比の両側 90% 信頼区間は, いずれも後発医薬品ガイドラインで規定された生物学的同等の許容域である 80 ~ 125% の範囲内であり, 既存製剤と小型製剤は生物学的に同等であると判定した。

### (3) 安全性

被験者 38 例において, 有害事象の発現は小型製剤 11.1% (4/36), 既存製剤 13.2% (5/38) に認められ, このうち副作用 (治療薬との因果関係を否定できない有害事象) は, 小型製剤 2.8% (1/36), 既存製剤 7.9% (3/38) であった。発現した副作用の種類および重症度は, 小型製剤で頭痛 1 例 (中等度), 既存製剤で軟便 2 例 (軽度) および頭痛 1 例 (軽度) であり, 重度の副作用は認められなかった (Table 6)。発現した有害事象・副作用は, いずれも後遺症なく消失した。

また臨床的に問題となるバイタルサイン (血圧および脈拍数) や臨床検査値の異常は認められなかった。

## III. 考 察

薬剤の評価を行う場合, 通常は薬効や安全性などの作用面が最も重視されるが, 服用性も薬剤の重要な要素の 1 つである。錠剤の場合には錠剤サイズの大小が服用性を左右する主な要因となり, 大きい錠剤では服用時の抵抗感も強くなると考えられる。特に嚥下機能が低下している高齢者などでは, 錠剤がある程度小さくないと服用できない場合もあり, また服用可能であっても無理して服用するようであれば, 服薬期間を通じての服薬コンプライアンスの維持に支障をきたすことも危惧される。

TEL の既存製剤の大きさは, 長径 14.0 mm, 短径 8.8 mm, 厚さ 6.0 mm である。汎用抗菌薬の多くは 1 錠中の有効成分含有量が 100 ~ 200 mg であるのに対し, TEL では 300 mg と多いことから, TEL の既存製剤は他の抗菌薬に比べてやや大きかった。そのため, TEL の服薬コンプライアンスの向上を図るうえからも, 小型製剤の開発が望まれ, フランスにおいて検討が行われた。小型製剤の大きさは, 長径 12.6 mm, 短径 7.9 mm, 厚さ 5.5 mm で, 体積は既存製剤の約 75% にまで減少している。小型化に成功した最大の要因は, 製剤設計上の変更, すなわち賦形剤の分量を大幅に減らしたことである。乳糖, トウモロコシデンプン, 結晶セルロースの添加量を変更し, 製造方法を最適化することによって既存製剤の半分の添加量で製剤化することを可能にした。

一方, 大きな処方変更を行ったことで, 小型製剤と既存製剤において後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う必要性が生じたため, 溶出試験およ

びヒト生物学的同等性試験を実施した。いずれの試験でも両製剤間に差は認められず, 後発医薬品ガイドラインにおける生物学的同等性の基準に適合したため, 小型製剤と既存製剤は生物学的に同等であると判定された。

今回の処方変更は, 製剤物性および生産性を担保しながら賦形剤の量をほぼ半減させたことに加えて, 生物学的同等性を確保するという製剤設計であったが, 目的とする成績が得られたことは, 適切な処方および製造方法の選択が行われた結果であろうと思われる。

抗菌薬の開発においては, 以下に示す 3 つの条件をすべて満たすことが, より理想的な抗菌薬に近づけるために必要であると考えられる。

1 つ目が優れた有効成分の創製である。これは, 最も基本となる部分であり, 世界初のケトライド系抗菌薬である TEL は治療対象に合致した抗菌スペクトル, 作用機序の新規性, 耐性誘導の起こしにくさ, 良好な組織移行性等, 非常に優れた抗菌薬であることが証明されている<sup>4-11)</sup>。

2 つ目が, 最適な投与方法の設定である。臨床効果を最大限に発揮するための最適な投与方法は, 薬剤の系統によって異なり, それを見極めるための指標として活用されているのが PK/PD (pharmacokinetics/pharmacodynamics) である。TEL でも投与方法の設定にあたり PK/PD による検討が行われ, 濃度依存的に作用することが確認されている<sup>12)</sup>。

そして 3 つ目が服用しやすい製剤である。錠剤やカプセルであれば, できるだけサイズが小さい製剤が望ましく, 細粒やドライシロップであれば服用時に苦味のない製剤が望ましい。TEL の既存製剤の服用性は必ずしも良好とはいえなかったが, 小型製剤は, 他薬剤とほぼ同程度の服用性を有すると推察できる。

今回, 小型製剤の開発に成功したことで, TEL は以上の 3 つの条件をすべて満たすことになり, 感染症治療薬としての価値をさらに向上させた。今後既存製剤に替わって小型製剤が供給されるようになれば, 今までその大きさから使用を控えざるをえなかった患者に対しても TEL を適用することが可能となり, さらに TEL を服用するすべての患者において, これまで以上に良好なコンプライアンスが期待できるものと思われる。

## 文 献

- 1) 厚生省医薬安全局管理課長: 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて (平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 67 号)
- 2) 厚生労働省医薬局審査管理課長: 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 (平成 13 年 5 月 31 日医薬審第 786 号)
- 3) 山崎浩子, 土田晃敬, 小幡淳雄, 他: Telithromycin の体内測定法に関する研究. 日化療会誌 51 (Suppl 1) 168 ~ 181, 2003
- 4) 井上松久, 賀来満夫, 西野武志, 他: 新規ケトライド

- 系抗菌薬の細菌学的検討 Telithromycin を中心に。日化療会誌 51: 278 ~ 288, 2003
- 5) 西野武志: 「Telithromycin」抗菌力。日化療会誌 51: 511 ~ 514, 2003
- 6) Ubukata K, Iwata S, Sunakawa K, et al: In vitro activities of new ketolide, telithromycin, and eight other macrolide antibiotics against *Streptococcus pneumoniae* having *mefA* and *ermB* genes that mediate macrolide resistance. J Infect Chemother 9: 221 ~ 226, 2003
- 7) 岡本博樹, 新井 進, 佐藤弓枝, 他: Telithromycin 第II相臨床試験および第III相臨床試験において分離された *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* の抗菌薬感受性。日化療会誌 51 (Suppl 1) 71 ~ 76, 2003
- 8) 渡辺 彰, 二木芳人, 青木信樹, 他: 呼吸器感染症患者における telithromycin の有効性, 安全性および薬物動態の検討。日化療会誌 51 (Suppl 1) 224 ~ 239, 2003
- 9) Kadota J, Ishimatsu Y, Iwashita T, et al: Intrapulmonary pharmacokinetics of telithromycin, a new ketolide, in healthy Japanese volunteers. Antimicrob Agents Chemother 46: 917 ~ 921, 2002
- 10) 馬場駿吉, 市川銀一郎, 夜陣紘治: Telithromycin の耳鼻咽喉科領域における組織移行性ならびに副鼻腔炎に対する臨床的検討。日化療会誌 51 (Suppl 1) 279 ~ 292, 2003
- 11) 佐々木次郎, 金子明寛: Telithromycin の口腔組織移行性ならびに歯科・口腔外科領域感染症患者に対する有効性および安全性の検討。日化療会誌 51 (Suppl 1) 293 ~ 302, 2003
- 12) Nicolau D P: 「Telithromycin」体内動態 外国成績 PK/PD of telithromycin in the foreign dose (800 mg)。日化療会誌 51: 515 ~ 516, 2003

### Development of reduced-size telithromycin tablet

Results of a bioequivalence study comparing reduced-size and currently available formulations

Roza Ishihara<sup>1</sup>, Koichi Enomoto<sup>2</sup>, Kenichi Abe<sup>3</sup>,  
Montay Guy<sup>4</sup> and Shigeru Yakou<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Clinical Discovery & Human Pharmacology, Lead Optimization,

<sup>2</sup>Analytical Sciences, Product Realization Operations Center,

<sup>3</sup>Pharmaceutical Sciences, Product Realization Operations Center, Drug Innovation & Approval Division,  
Aventis Pharma Japan, Tokyo Opera City Tower, 3 20 2 Nishi Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

<sup>4</sup>Clinical Pharmacokinetics, Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Aventis Pharma France

<sup>5</sup>Tokyo Women & Medical University Daini Hospital

Telithromycin (TEL), an oral ketolide antibiotic, is currently available as a 300 mg tablet. To facilitate administration, a reduced-size tablet, about 75% of the currently available formulation in volume, was developed. As part of this development, we conducted dissolution and bioequivalence studies in human subjects to evaluate formulation bioequivalence. In the dissolution study, an average exceeding 85% of both currently available and reduced-size tablets dissolved in all test solutions within 15 minutes. Since results met criteria in bioequivalence study guidelines, dissolution profiles for both formulations were determined to be equivalent. In the bioequivalence study where a single dose of 600 mg was administered to 36 male and female subjects, mean ratios between reduced-size and currently available tablets for the maximum plasma concentration ( $C_{max}$ ) was 94.2% and the area-under-plasma-concentration-time curve ( $AUC_{0-z}$ ) was 97.0%. The two-sided 90% confidence interval was 80-125%, within the bioequivalence acceptance limit. The two formulations were therefore determined to be equivalent.

Overall results thus indicate that TEL reduced-size and currently available tablet formulations were biologically equivalent.