

アムロジピン錠 5mg「TCK」の生物学的同等性試験

辰巳化学株式会社第一研究所
研究開発部

アムロジピンベシル酸塩は、作用持続時間の長いジヒドロピリジン系Ca拮抗薬であり、ジヒドロピリジン受容体と高い親和性を示す。作用機序の発現は緩徐かつ持続的であり、1日1回の投与により、24時間にわたり降圧効果と抗狭心症効果を示す事が明らかにされている。

ノルバスク錠 5mgは1錠中アムロジピンベシル酸塩 6.94mg(アムロジピンとして5mg)を含有し、消化管より吸収されて作用を発現する。このことから、吸収により作用を発現する製剤の生物学的同等性試験を目的としてノルバスク錠 5mg(ファイザー株式会社)に対するアムロジピン錠 5mg「TCK」(辰巳化学株式会社)の2剤2期のクロスオーバー法により健康な成人男子に経口投与したときのアムロジピンベシル酸塩の血中濃度を測定し、C_{max} およびAUC_{0-72hr} について比較検討を行った。¹⁾

1. 試験方法

1. 治験薬

被験製剤としてアムロジピン錠 5mg「TCK」(辰巳化学株式会社 製造 Lot: RCAC)を、標準製剤としてノルバスク錠 5mg(ファイザー株式会社 製造 Lot: 050501276)を用いた。

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、本人の自由意思による当該試験に参加の同意を事前に文章にて得た後、スクリーニング検査を実施し、治験医師によって試験参加に問題無しと判断された健康な成人男子志望者 10名を被験者とした。被験者の年齢およびBMIをTable 1に示した。

検診の内容

内科的診察

血圧、脈拍数、体温、12誘導心電図

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、白血球百分率(好酸球、好中球、好塩基球、リンパ球、単球)

血液生化学的検査:総蛋白、アルブミン、A/G、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP、CK(CPK)、総コレステロール、トリグリセリド、尿酸、尿素窒素、クレアチニン、Na、Cl、K、血糖

尿検査:糖定性、蛋白定性、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血反応、pH、比重

その他:梅毒、HBs抗原定量、HCV抗体、HIV抗原・抗体

3. 治験の計画

投与スケジュールをTable 1に示した。試験は2群2期のラテン方格法により行い、休薬期間は14日間とした。また被験者 10名は5名ずつの2群に無作為に割り付けた。

4. 投与方法および投与量

投与スケジュールに従い、各製剤とも1錠(アムロジピン 5mg)を水 150mLと共に服用した。なお、投与前10時間以上は絶食とし、投与後4時間までは、安静座位を保持し絶食とした。

5. 血液試料採取方法

血液は、投与前、投与後2, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48および72時間に真空採血管を用い、前腕静脈より採血した。採取した血液は、室温に静置し、凝固を確認後、冷却遠心分離(4, 3, 000 rpm x 10分)して血清を得た。血清は分析時まで遮光下凍結保存(-20℃以下)した。

6. 血中濃度の測定対象物および測定方法

アムロジピンベシル酸塩を測定対象として分析法バリデーションで保証された定量法(LC-MS/MS)により、株式会社応用医学研究所において測定した。なお、当該定量法の定量限界は0.1 ng/mLであり定量限界未満をN.D.とした。

Table 1 投与スケジュール

| 被験者 | 年齢(歳) (平均値±S.D.) | BMI | 投与スケジュール | | |
|-----|---------------------|------|------------|----------|------------|
| | | | 期 | 休薬期間 | 期 |
| 1 | 22~33 (26.8±4.8) | 21.0 | 被験製剤 1錠 | 14 日間 | 標準製剤 1錠 |
| 2 | | 21.8 | | | |
| 3 | | 21.0 | | | |
| 4 | | 22.8 | | | |
| 5 | | 23.9 | | | |
| 6 | 23~31 (26.4±3.0) | 21.6 | 標準製剤 1錠 | 14 日間 | 被験製剤 1錠 |
| 7 | | 23.7 | | | |
| 8 | | 23.6 | | | |
| 9 | | 21.7 | | | |
| 10 | | 24.1 | | | |

7. 薬物動態解析

生物学的同等性を検討する比較項目として、 C_{max} および AUC_{0-72hr} を用いた。 C_{max} は血中アムロジピンベシル酸塩濃度の最高実測値とし、 AUC_{0-72hr} は台形法により算出した。

統計解析は、江島らの報告^{2,4)}に基づいて、 C_{max} および AUC_{0-72hr} の対数変換値のラテン方格法の分散分析を行い、更に C_{max} および AUC_{0-72hr} の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間を算出し、同等性の判定を行った。

結果

アムロジピン錠5mg「TCK」および標準製剤をヒトに投与したときの平均血中濃度推移をFig 1に、各被験者の血中濃度推移をFig 2に示した。また血中アムロジピンベシル酸塩濃度(平均値±S.D.)をTable 2に示し、 C_{max} 、 AUC_{0-72hr} 、更に T_{max} および $T_{1/2}$ をTable 3に示した(平均値±S.D.)。

アムロジピン錠5mg「TCK」および標準製剤における C_{max} の平均値は3.65ng/mL、4.28ng/mLであり、 AUC_{0-72hr} の平均値は127.98ng・hr/mL、146.71ng・hr/mLであった。また、アムロジピン錠5mg「TCK」および標準製剤における T_{max} の平均値は7.0hr、7.0hrであり、 $T_{1/2}$ の平均値は33.92hr、31.25hrであった。

分散分析の結果をTable 4に示した。 C_{max} および AUC_{0-72hr} にはいずれも有意水準10%で群又は持込効果に有意差は認められなかった。また時期および薬剤においても C_{max} および AUC_{0-72hr} にはいずれも有意水準5%で有意差は認められなかった。

C_{max} および AUC_{0-72hr} について、アムロジピン錠5mg「TCK」および標準製剤の平均値の差の90%信頼区間をTable 5に示した。 C_{max} の90%信頼区間は $\log(0.804) \sim \log(0.953)$ であった。一方、 AUC_{0-72hr} の90%信頼区間は、 $\log(0.808) \sim \log(0.954)$ であった。

Fig 1 平均血中濃度推移

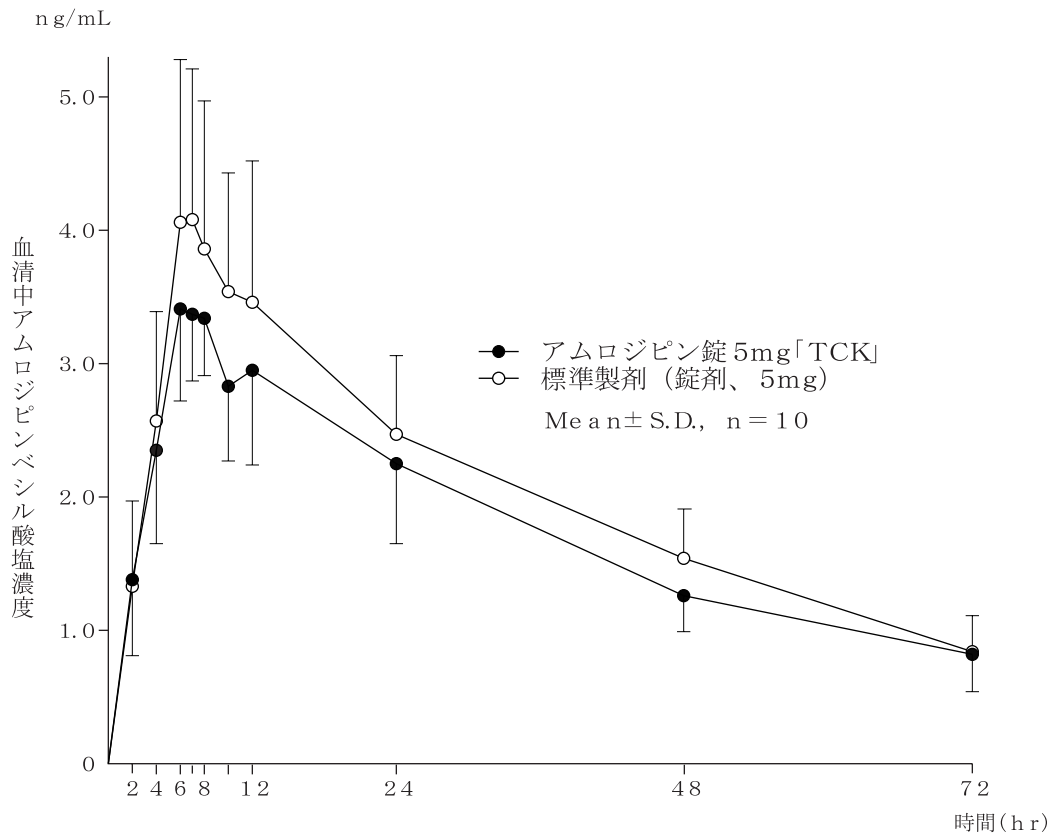


Table 2 アムロジピン錠5mg「TCK」および標準製剤の平均血中濃度

| 薬剤名 | 血清中濃度 (ng/mL) | | | | | | | | | | |
|------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 時間 (hr) | 2 | 4 | 6 | 7 | 8 | 10 | 12 | 24 | 48 | 72 |
| アムロジピン錠 5mg「TCK」 | 平均値 ± S.D. | 1.38 0.59 | 2.35 0.70 | 3.41 0.69 | 3.37 0.50 | 3.34 0.43 | 2.83 0.56 | 2.95 0.71 | 2.25 0.60 | 1.26 0.27 | 0.82 0.28 |
| 標準製剤 (錠剤、5mg) | 平均値 ± S.D. | 1.33 0.52 | 2.57 0.82 | 4.06 1.22 | 4.08 1.13 | 3.86 1.11 | 3.54 0.89 | 3.46 1.06 | 2.47 0.59 | 1.54 0.37 | 0.84 0.27 |

Table 3 アムロジピン錠5mg「TCK」および標準製剤のAUC_{0-72hr}、C_{max}、T_{max}およびT_{1/2}

| 薬 剤 名 | AUC _{0-72hr} (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) |
|------------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| アムロジピン錠5mg「TCK」 | 127.98 ± 23.55 | 3.65 ± 0.39 | 7.0 ± 1.9 | 33.92 ± 10.53 |
| 標準製剤 (錠剤、5mg) | 146.71 ± 32.83 | 4.28 ± 1.12 | 7.0 ± 1.2 | 31.25 ± 6.23 |

(平均値 ± S. D., n = 10)

Fig 2 - 1 各被験者の血中濃度推移

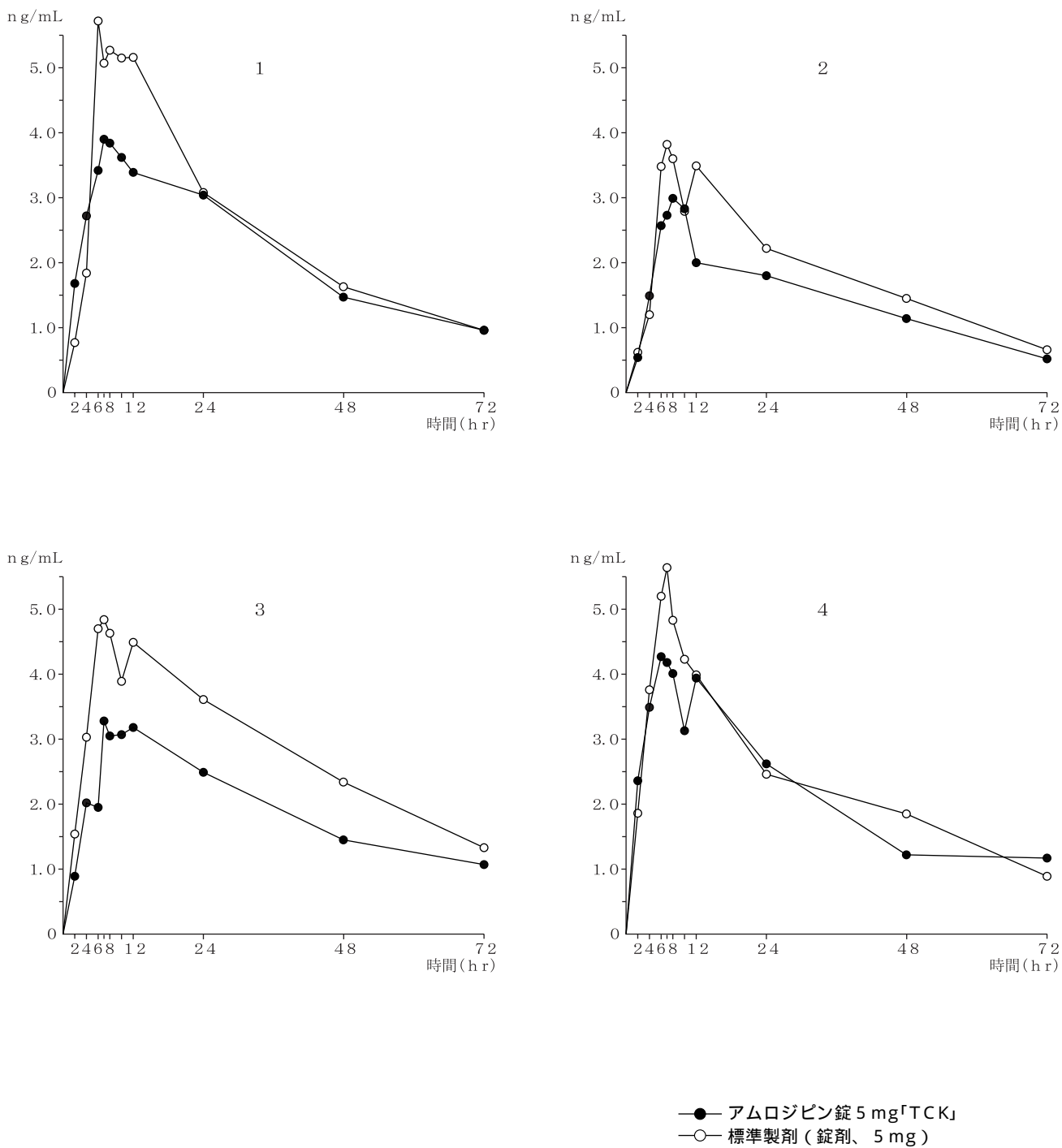


Fig 2 - 2 各被験者の血中濃度推移

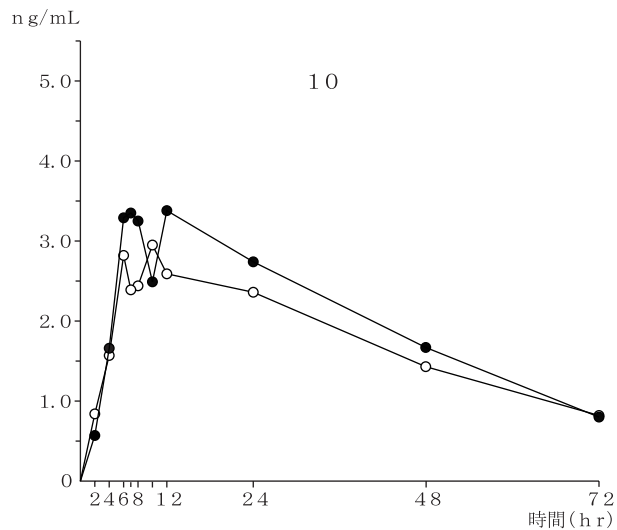
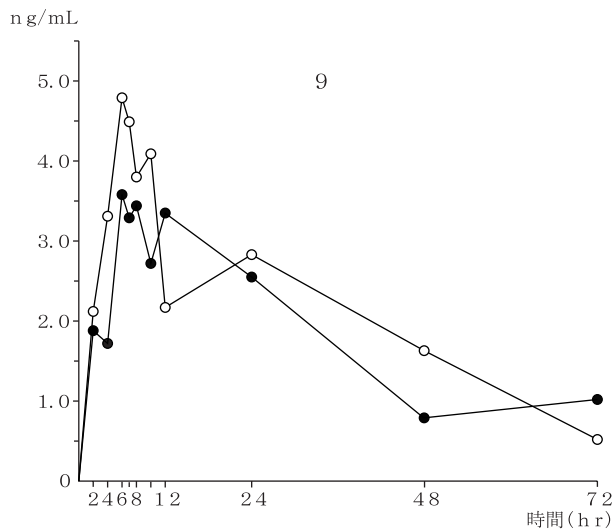
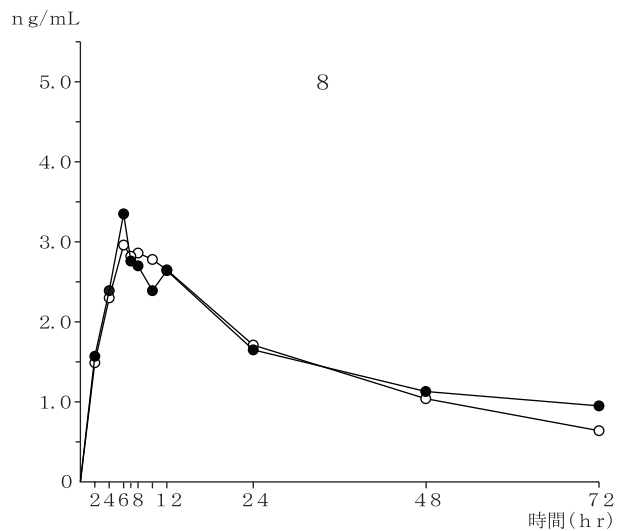
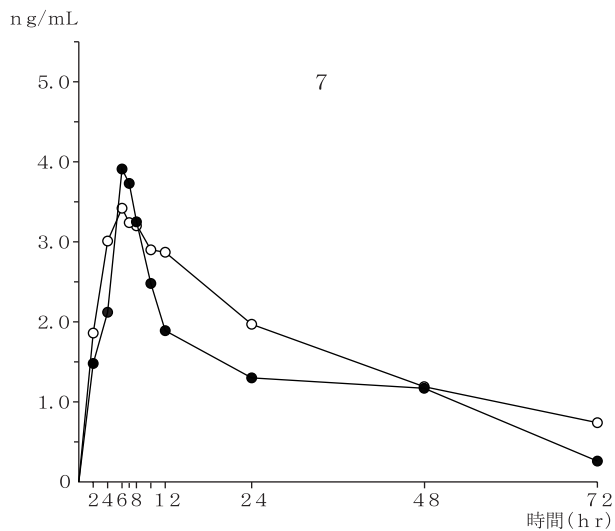
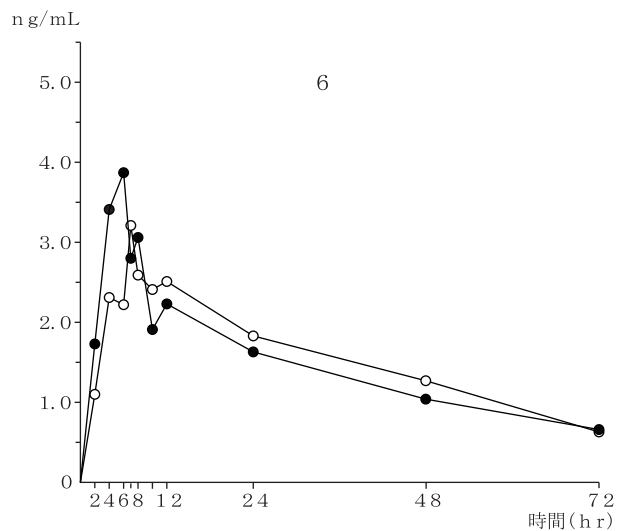
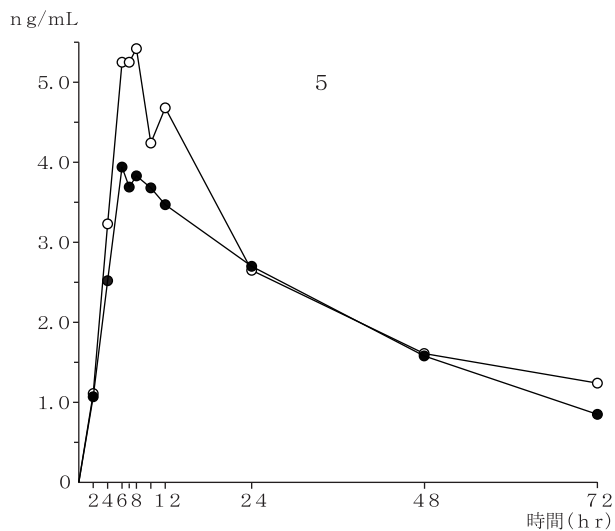


Table 4 分散分析の結果

| パラメータ | 変動要因 | 自由度 | 平方和 | 平均平方 | 分散比 | 検定 |
|-----------------------|---------|-----|----------|----------|--------|------|
| C _{max} | 被験者間変動 | 9 | 0.093219 | 0.010357 | 5.2297 | * |
| | 群又は持込効果 | 1 | 0.037560 | 0.037560 | 5.3987 | * |
| | 被験者/群 | 8 | 0.055658 | 0.006957 | 3.5128 | * |
| | 被験者内変動 | | | | | |
| | 時期 | 1 | 0.034176 | 0.034176 | 17.256 | ** |
| | 薬剤 | 1 | 0.016729 | 0.016729 | 8.4467 | * |
| | 残差 | 8 | 0.015844 | 0.001980 | | |
| | 総変動 | 19 | 0.159969 | | | |
| AUC _{0-72hr} | 被験者間変動 | 9 | 0.124439 | 0.013826 | 7.3328 | ** |
| | 群又は持込効果 | 1 | 0.061085 | 0.061085 | 7.7135 | * |
| | 被験者/群 | 8 | 0.063354 | 0.007919 | 4.1999 | * |
| | 被験者内変動 | | | | | |
| | 時期 | 1 | 0.005335 | 0.005335 | 2.8294 | N.S. |
| | 薬剤 | 1 | 0.016000 | 0.016000 | 8.4858 | * |
| | 残差 | 8 | 0.015084 | 0.001885 | | |
| | 総変動 | 19 | 0.160860 | | | |

$$F_{0.05}(9, 8) = 3.388$$

$$F_{0.05}(8, 8) = 3.438$$

$$F_{0.05}(1, 8) = 5.317$$

$$F_{0.10}(1, 8) = 3.457$$

*: P < 0.05

†: P < 0.10

N.S.: 有意差なし

Table 5 アムロジピン錠5mg「TCK」と標準製剤の平均値の差の90%信頼区間

| パラメータ | 90%信頼区間 |
|-----------------------|--------------------------------|
| | $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ |
| C _{max} | $\log(0.804) \sim \log(0.953)$ |
| AUC _{0-72hr} | $\log(0.808) \sim \log(0.954)$ |

. 安全性

治験薬の投与を受けた10例には異常が認められなかった。

臨床検査値については、臨床上問題となるものは認められなかった。生理学的検査および診察(自覚症状および他覚症状)については、基準値からの逸脱が認められたが、いずれも、被験者固有の生理的変動の範囲内と考えられ、臨床的に問題ないと判断された。

. 考察

アムロジピン錠5mg「TCK」および標準製剤の経口投与後における血中濃度を測定し比較検討した。

C_{max}およびAUC_{0-72hr}の平均値の差の90%信頼区間はいずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイド

ライン」の判定基準値[$\log(0.8) \sim \log(1.25)$]を満たしていた。分散分析においても薬剤間の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。

以上のことより、アムロジピン錠5mg「TCK」と標準製剤は生物学的に同等であると考えられる。また、治験を通じて、治験薬に起因すると思われる重篤な副作用は認められなかったことより、安全性に問題はないと判断された。

. 文献

- 1) . 辰巳化学株式会社社内資料
- 2) . 江島ら：医薬品研究 13(5) 1106(1982)
- 3) . 江島ら：医薬品研究 13(6) 1267(1982)
- 4) . 江島ら：医薬品研究 15(1) 123(1984)