

ジルムロ配合錠 HD「TCK」の生物学的同等性試験

—バイオアベイラビリティの比較—

辰巳化学株式会社

はじめに

ジルムロ配合錠 HD「TCK」とザクラス®配合錠 HDの生物学的同等性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(以下、「同等性試験ガイドライン」という)に従い、日本人健康成人男子を対象として、絶食時に経口投与し、血漿中のアジルサルタン及びアムロジピンの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。

I. 試験方法

1. 治験薬

試験製剤としてジルムロ配合錠 HD「TCK」(以下、「試験製剤」という)を、標準製剤としてザクラス®配合錠 HD(以下、「標準製剤」という)を用いた。

2. 被験者

健康な成人男子志望者の中から、事前の健康診断および臨床検査において臨床的に問題がないと判断された30名を被験者とした。

3. 試験計画

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日間以上とした。また被験者30名は15名ずつの2群に無作為に割り付けた。

試験製剤と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(アジルサルタン20mg及びアムロジピンとして5mg)健康成人男子に絶食単回経口投与した。

4. 血漿中濃度測定対象物および測定方法

アジルサルタン及びアムロジピンを測定対象としてLC/MS/MS法により測定した。

なお、定量限界(アジルサルタンは9.00 ng/mL、アムロジピンは0.0500 ng/mL)未満の測定値は「0」として解析した。

5. データ解析

生物学的同等性を検討する比較項目として、 AUC_t および C_{max} を用いた。 AUC_t は台形法により、 C_{max} は血漿中アジルサルタン及びアムロジピン濃度の最高実測値とし算出し、統計解析を行った。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等である

と判定した。

なお、第II期治験薬投与後に1例の治験が中止されたため、アジルサルタンで30例、アムロジピンで29例を解析対象とし実施した。

II. 結果

1. 薬物濃度および薬物動態

アジルサルタンの薬物動態パラメータについてはTable 1に、試験製剤と標準製剤投与後の平均血漿中濃度の時間的推移をFig 1、Table 2に、各被験者における血漿中濃度推移をFig 2及びFig 3に示した。

また、アムロジピンの薬物動態パラメータについてはTable 3に、試験製剤と標準製剤投与後の平均血漿中濃度の時間的推移をFig 4、Table 4に、各被験者における血漿中濃度推移をFig 5、Fig 6に示した。

2. バイオアベイラビリティの比較

試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータにおける分散分析の結果をTable 5に示した。また、得られた AUC_t および C_{max} について試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間をTable 6に示した。

3. 安全性

本治験において試験製剤を投与された30例中6例に副作用と判断された有害事象が6件、標準製剤を投与された30例中3例に副作用と判断された有害事象が3件認められた。

また、死亡、その他の重篤な有害事象が認められなかったことから、安全性に問題はないと判断された。

III. 考察

健康成人男子29名を対象とし、ジルムロ配合錠 HD「TCK」とザクラス®配合錠 HDを2剤2期のクロスオーバー法で経口投与し、経時的な血漿中濃度から求めた AUC_t および C_{max} について両製剤のバイオアベイラビリティを比較し、生物学的同等性を検証した。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤の平均値の差の90%信頼区間は、同等性試験ガイドラインにて規定されている $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内であったことより、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

1) 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：別紙(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)

Fig. 1 平均血漿中濃度推移

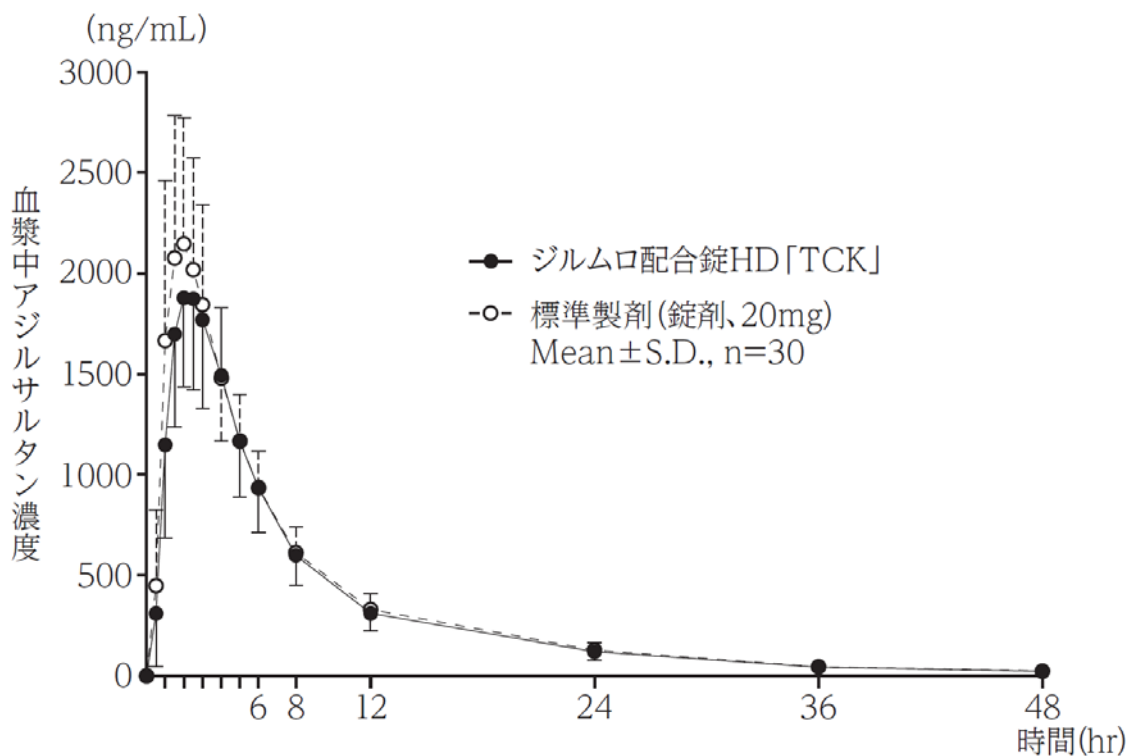


Table 1 ジルムロ配合錠 HD「TCK」と標準製剤の AUC_t、C_{max}、T_{max} および T_{1/2} 【アジルサルタン】

薬剤名	AUC _t (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ジルムロ配合錠 HD「TCK」	15230.7 ± 3435.5	1987.2 ± 398.6	2.1 ± 0.7	9.3 ± 0.8
標準製剤 (錠剤、20mg)	16332.4 ± 3263.6	2333.6 ± 505.2	1.9 ± 0.8	9.4 ± 1.0

(平均値 ± S.D., n=30)

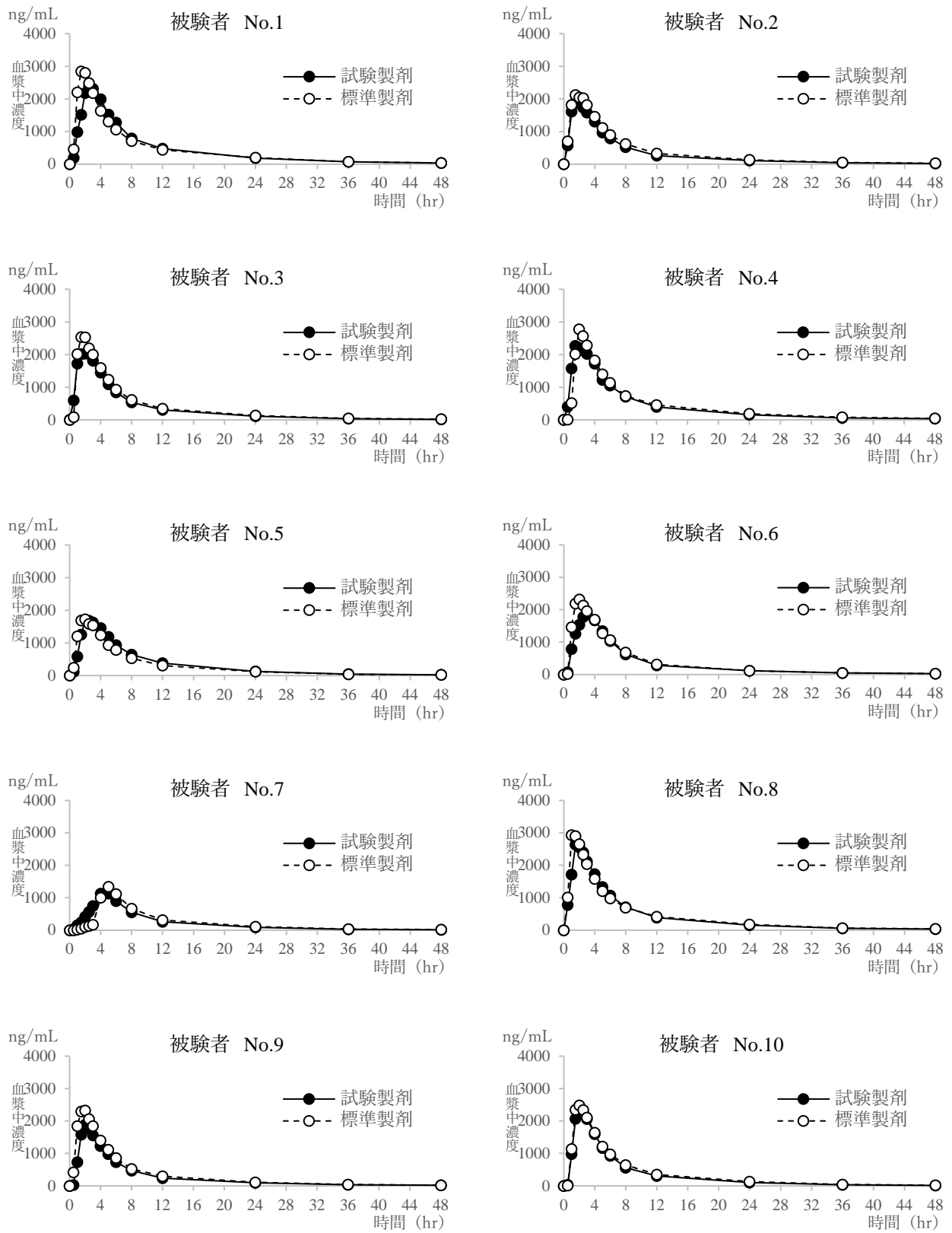
Table 2 ジルムロ配合錠 HD「TCK」および標準製剤の平均血漿中濃度 【アジルサルタン】

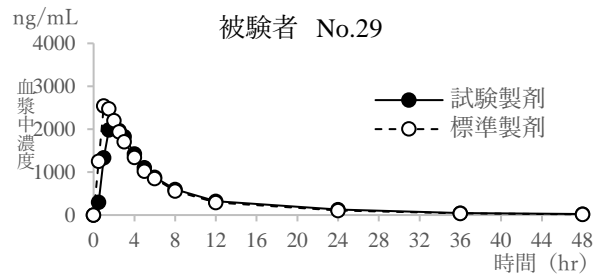
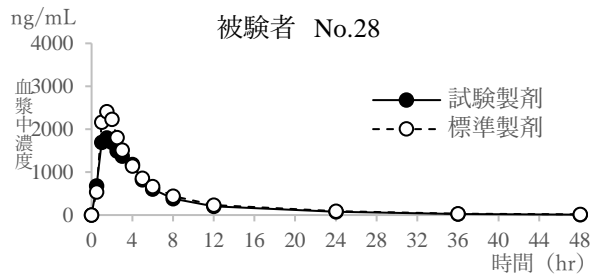
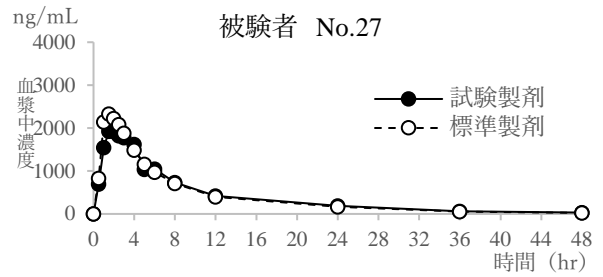
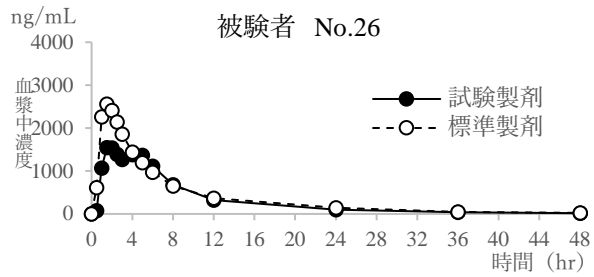
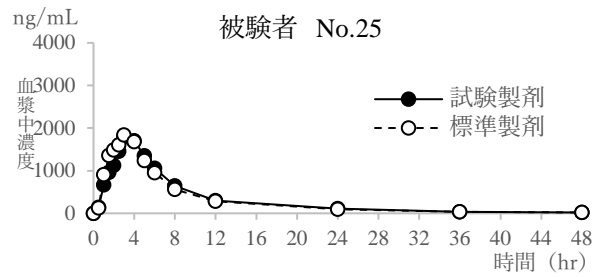
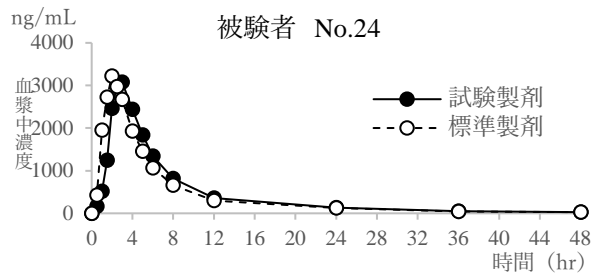
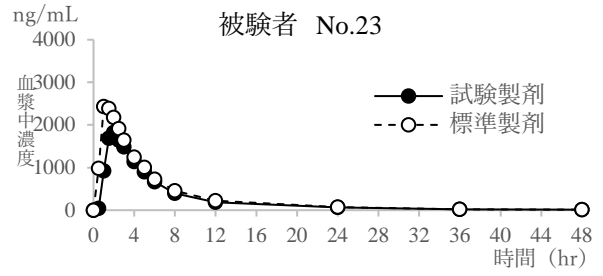
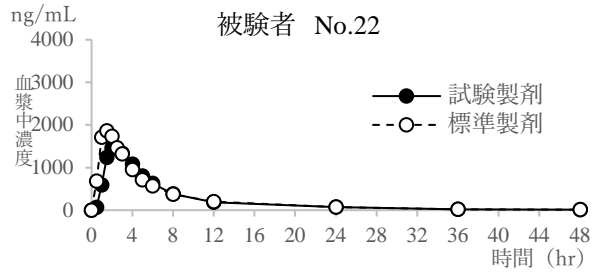
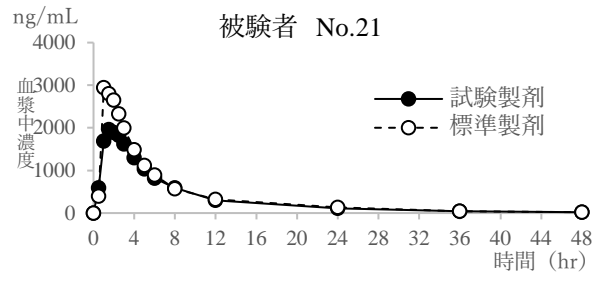
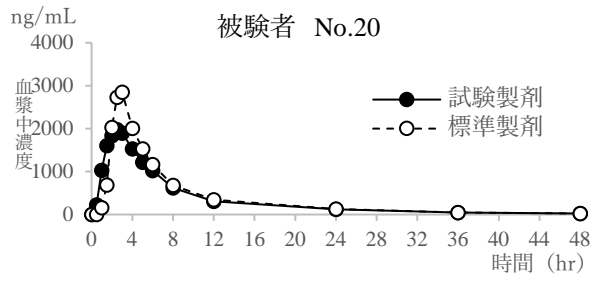
薬剤名		血漿中濃度 (ng/mL)									
		0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	2.5 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr	8 hr
ジルムロ配合錠 HD「TCK」	平均値	311.2	1147.7	1697.5	1878.7	1873.5	1767.6	1491.9	1164.0	932.5	599.1
	±S.D.	264.6	462.8	462.2	441.8	454.1	440.4	337.8	274.8	219.9	148.4
標準製剤 (錠剤、20mg)	平均値	449.4	1664.8	2075.4	2146.3	2018.3	1843.0	1479.2	1166.4	935.4	613.0
	±S.D.	376.8	795.8	706.1	623.6	553.1	499.1	313.4	231.3	183.1	126.1

	12 hr	24 hr	36 hr	48 hr
	311.5	120.1	43.9	23.2
	86.0	41.7	17.9	10.8
	330.3	128.3	46.2	24.8
	77.7	38.5	16.7	10.4

(n=30)

Fig. 2 各被験者における血漿中濃度推移（試験製剤先行群）【アジルサルタン】





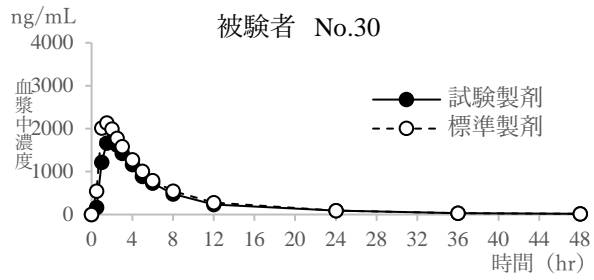


Fig. 4 平均血漿中濃度推移

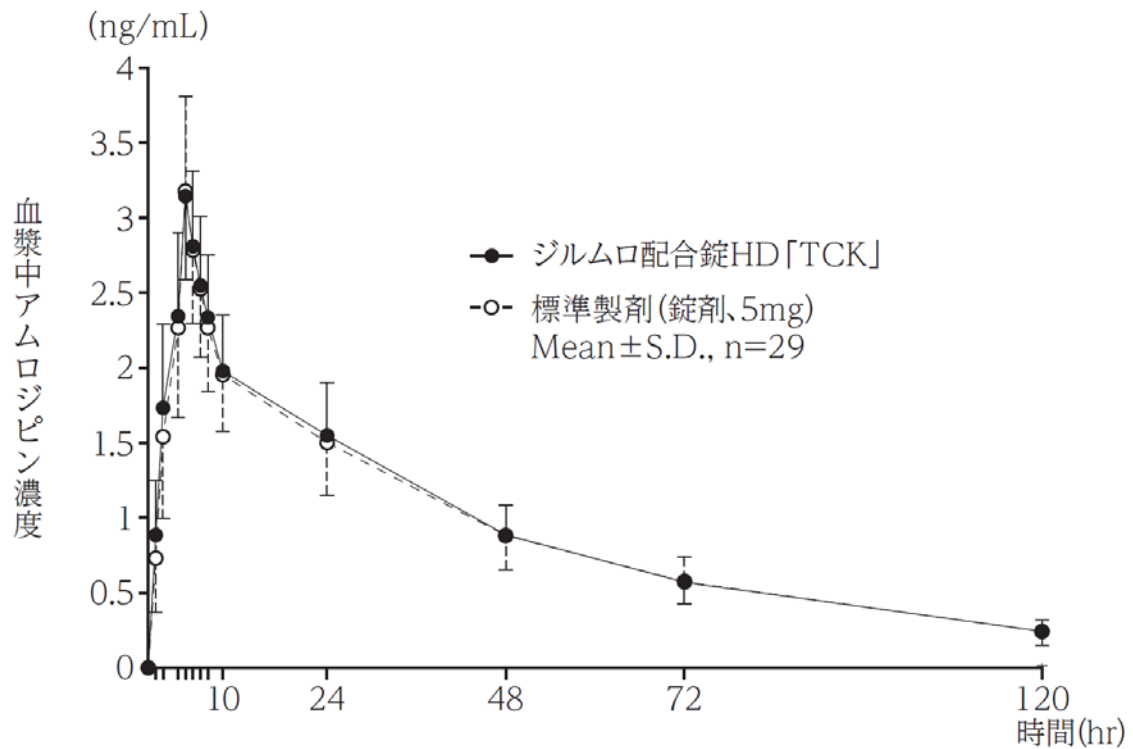


Table 3 ジルムロ配合錠 HD「TCK」と標準製剤の AUC_t 、 C_{max} 、 T_{max} および $T_{1/2}$ 【アムロジピン】

薬剤名	AUC_t (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ジルムロ配合錠 HD「TCK」	111.91 ± 22.88	3.17 ± 0.55	5.0 ± 0.3	38.8 ± 6.0
標準製剤 (錠剤, 5mg)	110.19 ± 25.21	3.18 ± 0.63	5.1 ± 0.3	38.3 ± 6.1

(平均値 ± S.D., n=29)

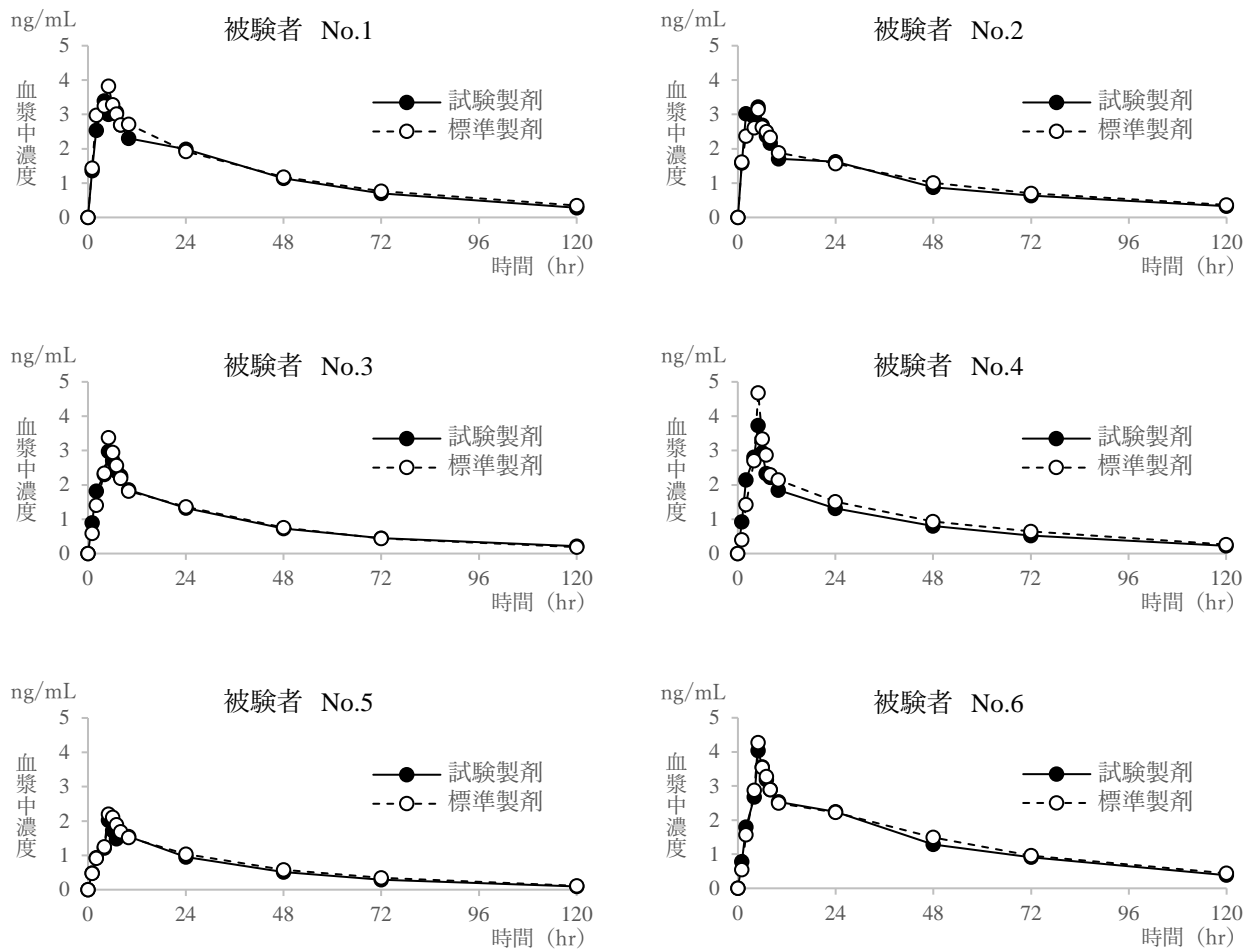
Table 4 ジルムロ配合錠 HD「TCK」および標準製剤の平均血漿中濃度【アムロジピン】

薬剤名		血漿中濃度 (ng/mL)									
		1 hr	2 hr	4 hr	5 hr	6 hr	7 hr	8 hr	10 hr	24 hr	48 hr
ジルムロ配合錠 HD「TCK」	平均値	0.88	1.73	2.34	3.14	2.81	2.55	2.33	1.98	1.55	0.89
	±S.D.	0.36	0.56	0.56	0.55	0.50	0.46	0.42	0.37	0.35	0.20
標準製剤 (錠剤、5mg)	平均値	0.73	1.54	2.26	3.18	2.78	2.52	2.27	1.95	1.50	0.88
	±S.D.	0.36	0.55	0.60	0.63	0.49	0.46	0.42	0.38	0.35	0.23

72 hr	122 hr
0.57	0.24
0.14	0.07
0.58	0.24
0.16	0.09

(n=29)

Fig. 5 各被験者における血漿中濃度推移（試験製剤先行群）【アムロジピン】



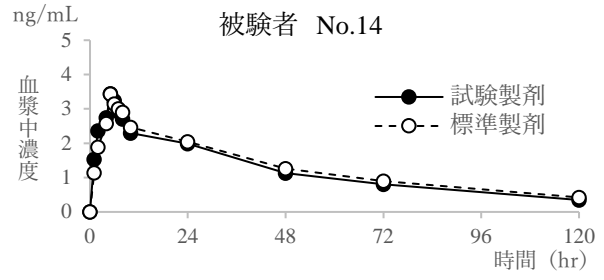
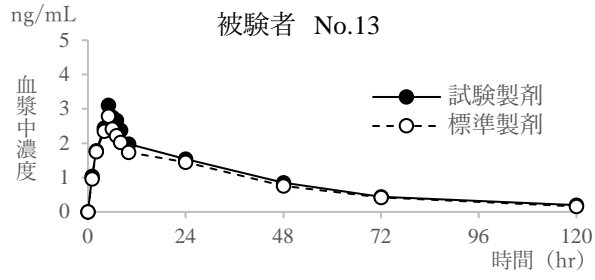
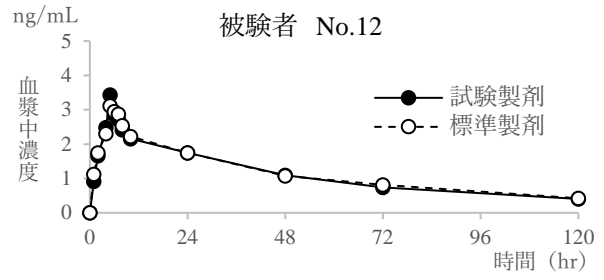
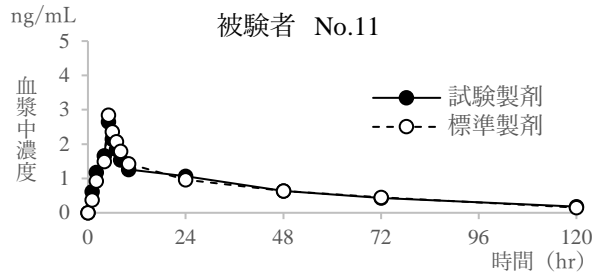
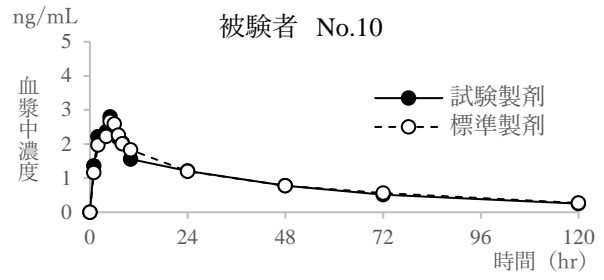
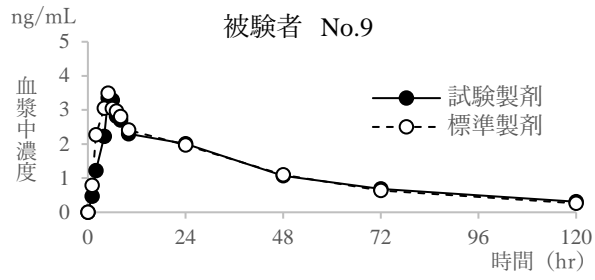
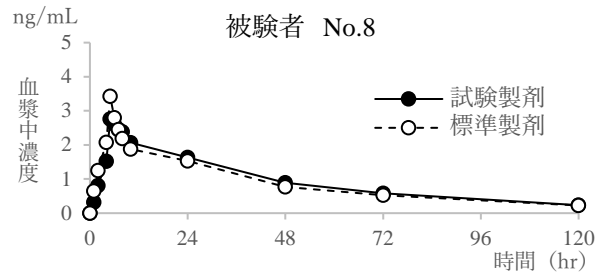
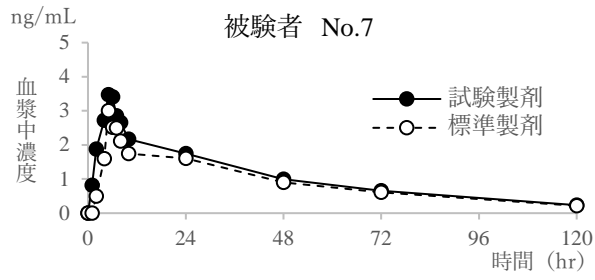
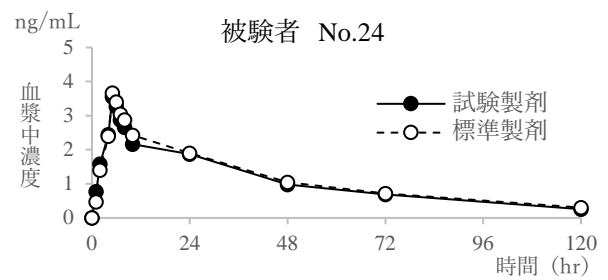
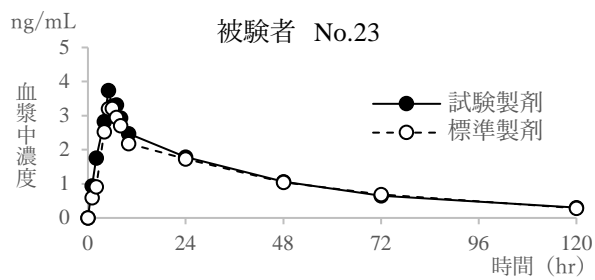
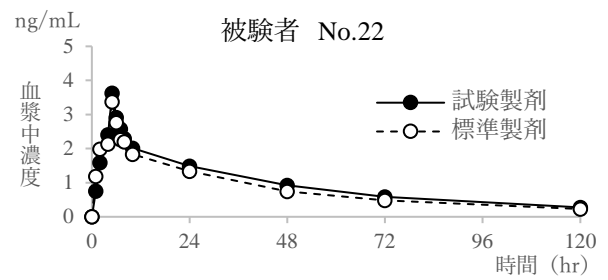
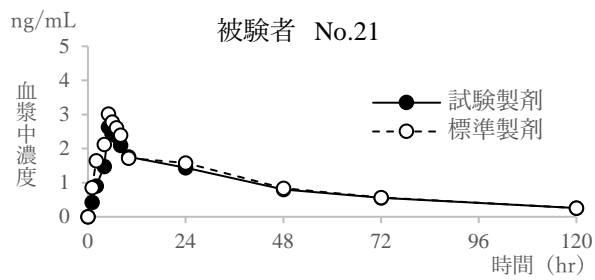
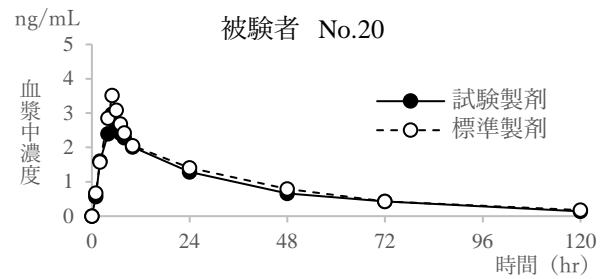
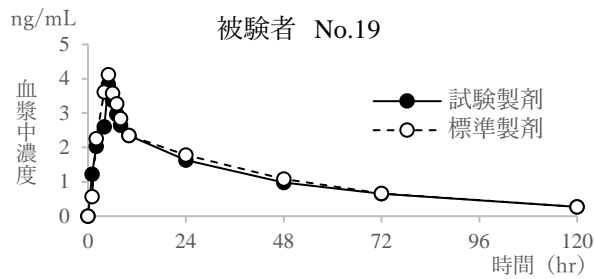
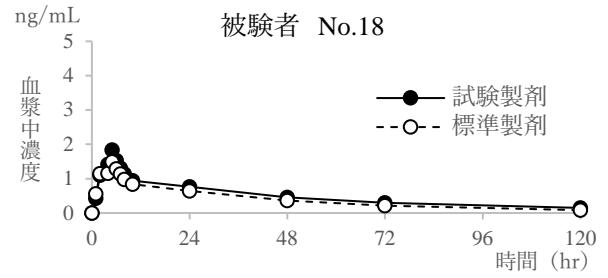
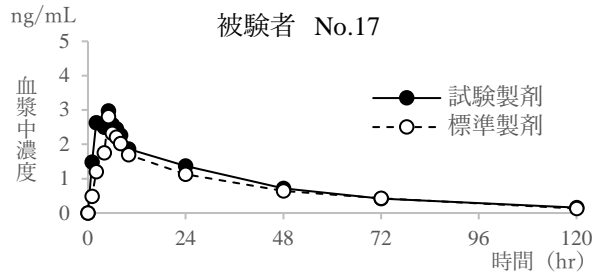
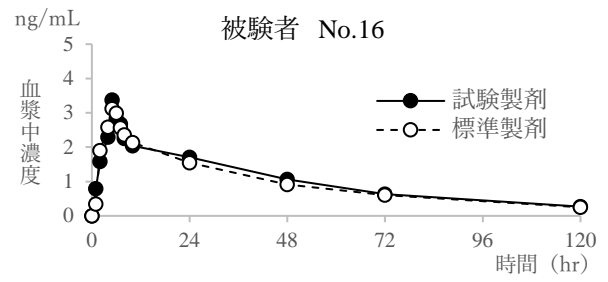
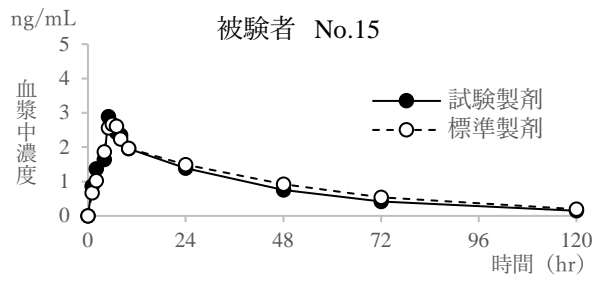


Fig. 6 各被験者における血漿中濃度推移（標準製剤先行群）



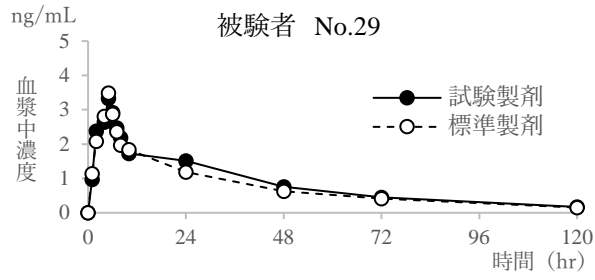
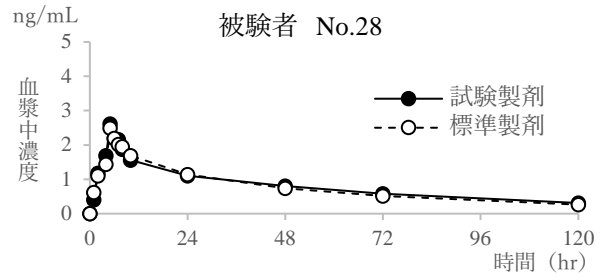
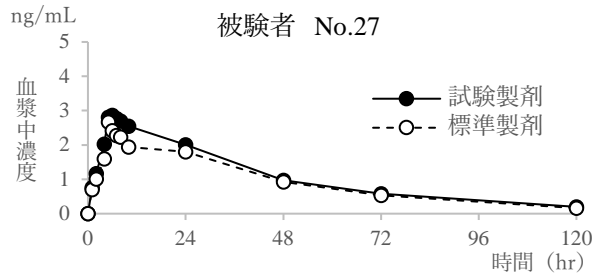
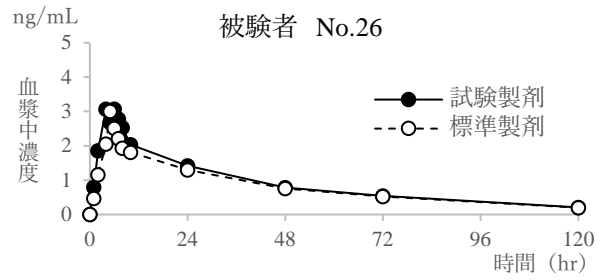
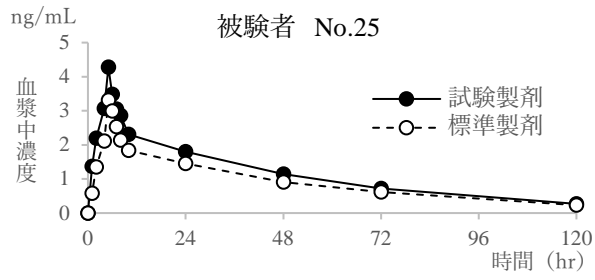


Table 5 分散分析の結果

パラメータ	変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	
アジルサルタン	AUC _t	被験者間変動 群	1	0.001975	0.001975	0.1152	0.7368
		個体間変動	28	0.480017	0.017143	24.4228	0.0000
	AUC _t	被験者内変動 薬剤	1	0.015606	0.015606	22.2323	0.0001
		時期	1	0.000012	0.000012	0.0165	0.8987
		個体内変動	28	0.019654	0.000702	-	-
		C _{max}	被験者間変動 群	1	0.000001	0.000001	0.0001
	C _{max}	個体間変動	28	0.455083	0.016253	7.2171	0.0000
		被験者内変動 薬剤	1	0.067978	0.067978	30.1855	0.0000
		時期	1	0.002912	0.002912	1.2931	0.2651
		個体内変動	28	0.063057	0.002252	-	-
アムロジピン	AUC _t	被験者間変動 群	1	0.019444	0.019444	0.9509	0.3382
		個体間変動	27	0.552130	0.020449	25.0558	0.0000
	AUC _t	被験者内変動 薬剤	1	0.001072	0.001072	1.3135	0.2618
		時期	1	0.003111	0.003111	3.8113	0.0613
		個体内変動	27	0.022036	0.000816	-	-
		C _{max}	被験者間変動 群	1	0.005042	0.005042	0.3524
	C _{max}	個体間変動	27	0.386313	0.014308	11.3159	0.0000
		被験者内変動 薬剤	1	0.000004	0.000004	0.0028	0.9584
		時期	1	0.003957	0.003957	3.1297	0.0882
		個体内変動	27	0.034139	0.001264	-	-

Table 6 ジルムロ配合錠 HD「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

項目	AUC _t	C _{max}	
試験製剤と標準製剤 の対数値の平均値の 差の90%信頼区間	アジルサルタン	log(0.9039)~log(0.9536)	log(0.8163)~log(0.8985)
	アムロジピン	log(0.9904)~log(1.0505)	log(0.9651)~log(1.0385)