

アムロジピン OD 錠 2.5mg 「TCK」 の生物学的同等性試験

平成 21 年 8 月 作成

辰巳化学株式会社

アムロジピンを有効成分とするアムロジピン OD 錠 2.5mg 「TCK」 (1 錠中にアムロジピンベシル酸塩 3.74mg 含有) について、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験 (血中濃度測定) を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン について(医薬審第 487 号 平成 9 年 12 月 22 日、医薬審第 786 号 平成 13 年 5 月 31 日、薬食審査発第 1124004 号 平成 18 年 11 月 24 日一部改正)」に準じ検証した。

1. 試験方法

- 1) 治験デザイン：アムロジピン OD 錠 2.5mg 「TCK」 は口腔内崩壊錠であるので、「水あり投与試験」、「水なし投与試験」を実施した。2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。
- 2) 被験者：被験者は、試験参加の同意が得られ、医師の問診及び臨床検査の結果、「水あり投与試験」、「水なし投与試験」それぞれ被験者に適切と判断された健康成人男子志願者 20 名で実施した。なお、割付けは 1 群 10 名、2 群とした。

3) 投与条件：

第 I 期

A 群：標準製剤 ×1 錠 (アムロジピンベシル酸塩 3.74mg 含有)

B 群：アムロジピン OD 錠 2.5mg 「TCK」 ×1 錠 (アムロジピンベシル酸塩 3.74mg 含有)

10 日間の休薬後

第 II 期

A 群：アムロジピン OD 錠 2.5mg 「TCK」 ×1 錠 (アムロジピンベシル酸塩 3.74mg 含有)

B 群：標準製剤 ×1 錠 (アムロジピンベシル酸塩 3.74mg 含有)

を服用させるクロスオーバー法にて実施した。

投与方法：10 時間以上絶食後、試験製剤及び標準製剤を水なし投与試験では舌の上で溶かして、水あり投与試験では 150mL の水にて単回経口投与した。投与後 4 時間までは絶食とした。

5) 採血方法及び血中濃度測定：

投与前、投与後 2、4、6、8、12、24、48 及び 72 時間目に医師の監督のもと前腕部皮静脈よりヘパリン入り採血管で各々 10mL を採血した。採取した血液を遠心分離し、血漿を分取して試験液とした。血漿中未変化体濃度の測定は試験液を所定の処理後、LC-MS/MS にて行った。

2. 試験結果

- 1) 両剤投与後の平均血漿中アムロジピン濃度推移と体内動態パラメータを図 1、（水なし投与試験）図 2、（水あり投与試験）、表 1 に示した。
- 2) アムロジピンOD錠2.5mg「TCK」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（アムロジピンとして2.5 mg）健康成人男子に空腹時水なし及び空腹時水ありで単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

[水なし投与試験：AUC $\log(0.87) \sim \log(1.00)$ 、Cmax $\log(0.87) \sim \log(0.99)$

水あり投与試験：AUC $\log(0.88) \sim \log(1.01)$ 、Cmax $\log(0.85) \sim \log(0.99)$]

3) 安全性の評価

自覚症状、医師の診察、生理学的検査及び臨床検査において、試験製剤及び標準製剤とも薬物に起因する重篤な副作用は見られなかった。有害事象の発生した割合は、水なし投与試験でアムロジピンOD錠2.5mg「TCK」で0名/20名、標準製剤で0名/20名であり、水あり投与試験でアムロジピンOD錠2.5mg「TCK」で0名/20名、標準製剤で1名/20名であり、発生した有害事象は薬物との関連性は認められなかった。

以上

図1 血中濃度推移 (水なし投与試験)

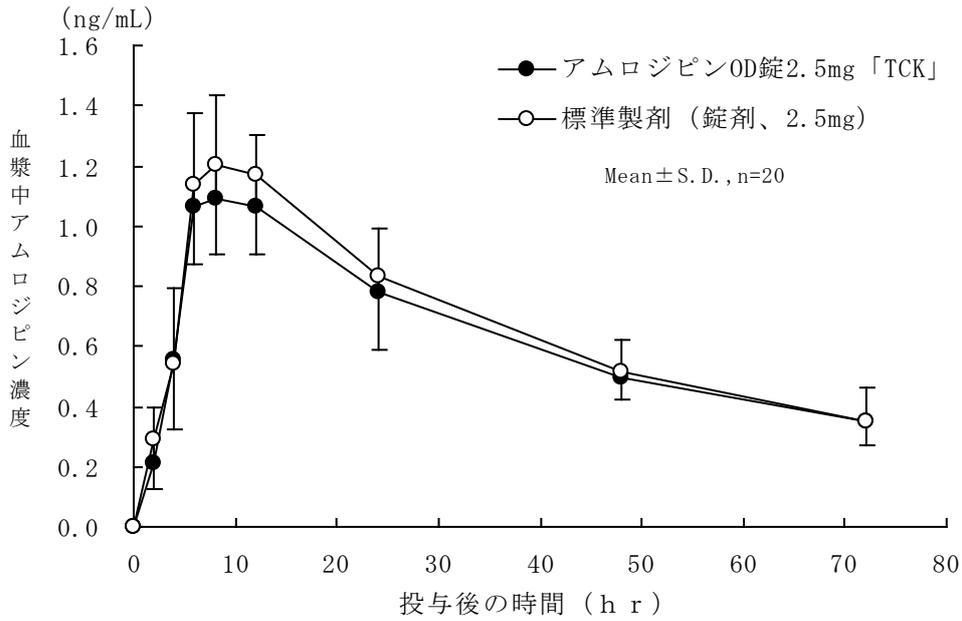


図2 血中濃度推移 (水あり投与試験)

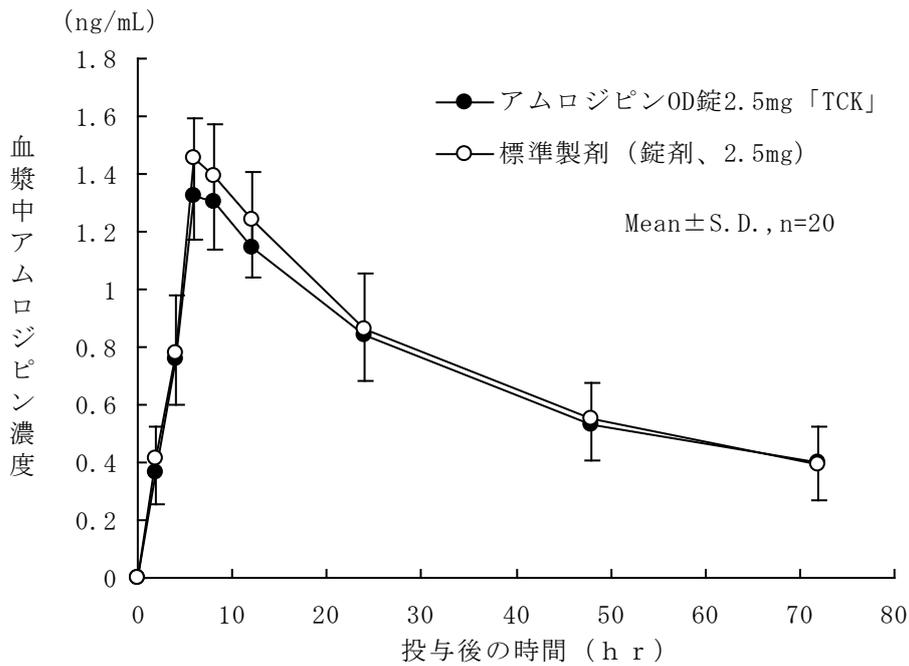


表 1 体内動態パラメーター

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC (0→72) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)
水なし投与 試験	アムロジピン OD 錠 2.5mg 「TCK」	45.5±11.1	1.19±0.29	8.8±2.9	43.2±14.1
	標準製剤 (錠剤、2.5mg)	48.4±9.9	1.27±0.32	9.3±2.4	40.9±9.6
水あり投与 試験	アムロジピン OD 錠 2.5mg 「TCK」	50.6±12.1	1.40±0.25	7.1±1.5	41.9±7.0
	標準製剤 (錠剤、2.5mg)	53.0±10.6	1.51±0.24	7.0±1.9	41.5±9.9

(水なし投与 : Mean±S. D. , n=20)

(水あり投与 : Mean±S. D. , n=20)