

アムロジピン OD 錠 2.5mg 「フソー」の
生物学的同等性に関する資料

シオノケミカル株式会社

アムロジピン OD錠 2.5mg「フソー」の生物学的同等性に関する資料

【はじめに】

アムロジピンベシル酸塩製剤であるアムロジピン OD錠 2.5mg「フソー」と標準製剤との生物学的同等性を評価するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」により、ヒトにおける投薬後の血中濃度比較試験により比較検討した。

(1) 水での服用試験

【試験方法】

1.検体

試験製剤：アムロジピン OD錠 2.5mg「フソー」（口腔内崩壊錠）

（シオノケミカル(株)製 ロット番号：A）

標準製剤：ノルバスク錠 2.5mg（普通錠）

（ファイザー(株)製 ロット番号：0505020A）

2.試験対象と投与方法

健康成人男子志願者 16名を無作為に各 8名の 2群 A、Bに割り付け、クロスオーバー法により試験を行った。

投与前 10時間以上絶食後、水 150mL と共に 1錠（ベシル酸アムロジピン 3.47mg（アムロジピンとして 2.5mg））の経口単回投与とした。

3.採血時間

採血は投与前、投与後 2、4、6、7、8、10、12、24、48 および 72 時間後に行った。

【結果】

投与後の平均血中濃度推移を図 1 に、また各被験者の血中濃度を図 3 に示した。

【評価】

薬物動態パラメータを表 1 に、同等性判定結果を表 2 に示した。

AUC₀₋₇₂ 及び C_{max} の 90%信頼区間はそれぞれ $\log(0.95) \sim \log(1.05)$ 及び $\log(0.94) \sim \log(1.06)$ であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の同等性の判定基準（AUC_t 及び C_{max} 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と判断する）に基づき判定を行った結果、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であった。

【結論】

アムロジピン OD錠 2.5mg「フソー」及び標準製剤をクロスオーバー法により健康成人男子に投与し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の同等性の判定結果に基づき検討を行った結果、アムロジピン OD錠 2.5mg「フソー」と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

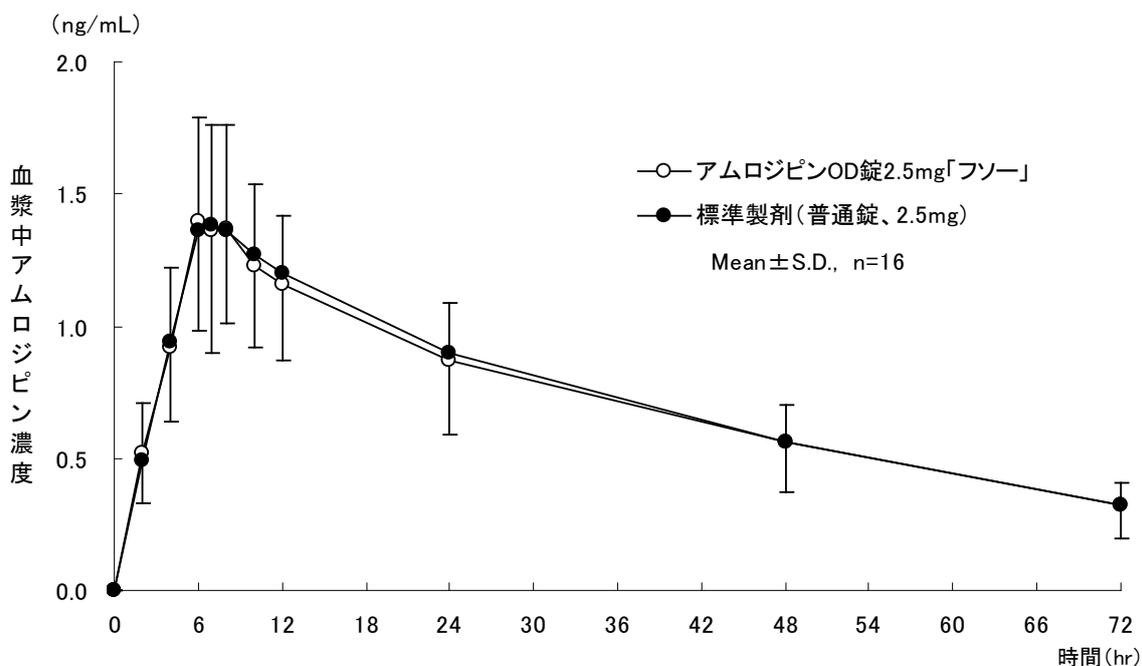


図 1 平均血漿中濃度推移

表 1 薬物動態パラメータ

| 項目 | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| アムロジピン OD 錠 2.5mg 「フソー」 (口腔内崩壊錠) | 51.8 ± 12.3 | 1.47 ± 0.38 | 7.1 ± 1.1 | 33.6 ± 6.7 |
| 標準製剤 (普通錠、2.5mg) | 52.8 ± 15.9 | 1.48 ± 0.44 | 7.6 ± 1.5 | 32.6 ± 5.5 |

(Mean ± S.D., n=16)

C_{max} : 最高血漿中濃度

AUC₀₋₇₂ : 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

t_{1/2} : 消失半減期

表 2 同等性の判定結果

| 項目 | AUC ₀₋₇₂ | C _{max} |
|---------|---------------------|---------------------|
| 母平均の比 | 1.00 | 1.00 |
| 90%信頼区間 | log(0.95)~log(1.05) | log(0.94)~log(1.06) |

生物学的同等性の評価は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従った。

(2) 水なしでの服用試験

【試験方法】

1. 検体

試験製剤：アムロジピン OD 錠 2.5mg 「フソー」（口腔内崩壊錠）

（シオノケミカル(株)製 ロット番号：A）

標準製剤：ノルバスク錠 2.5mg（普通錠）

（ファイザー(株)製 ロット番号：0505020A）

2. 試験対象と投与方法

健康成人男子志願者 16 名を無作為に各 8 名の 2 群 A、B に割り付け、クロスオーバー法により試験を行った。

投与前 10 時間以上絶食後、試験製剤は水なしで舌の上で溶かし唾液と共に 1 分以内に、標準製剤は水 150mL と共に 1 錠（ベシル酸アムロジピン 3.47mg（アムロジピンとして 2.5mg））の経口単回投与とした。

3. 採血時間

採血は投与前、投与後 2、4、6、7、8、10、12、24、48 および 72 時間後に行った。

【結果】

投与後の平均血中濃度推移を図 2 に、また各被験者の血中濃度を図 4 に示した。

【評価】

薬物動態パラメータを表 3 に、同等性判定結果を表 4 に示した。

AUC₀₋₇₂ 及び C_{max} の 90%信頼区間はそれぞれ log(1.05)~log(1.17) 及び log(1.03)~log(1.14) であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の同等性の判定基準（AUC_t 及び C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)~log(1.25) の範囲にあるとき試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判断する）に基づき判定を行った結果、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であった。

【結論】

アムロジピン OD 錠 2.5mg 「フソー」及び標準製剤をクロスオーバー法により健康成人男子に投与し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の同等性の判定結果に基づき検討を行った結果、アムロジピン OD 錠 2.5mg 「フソー」と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

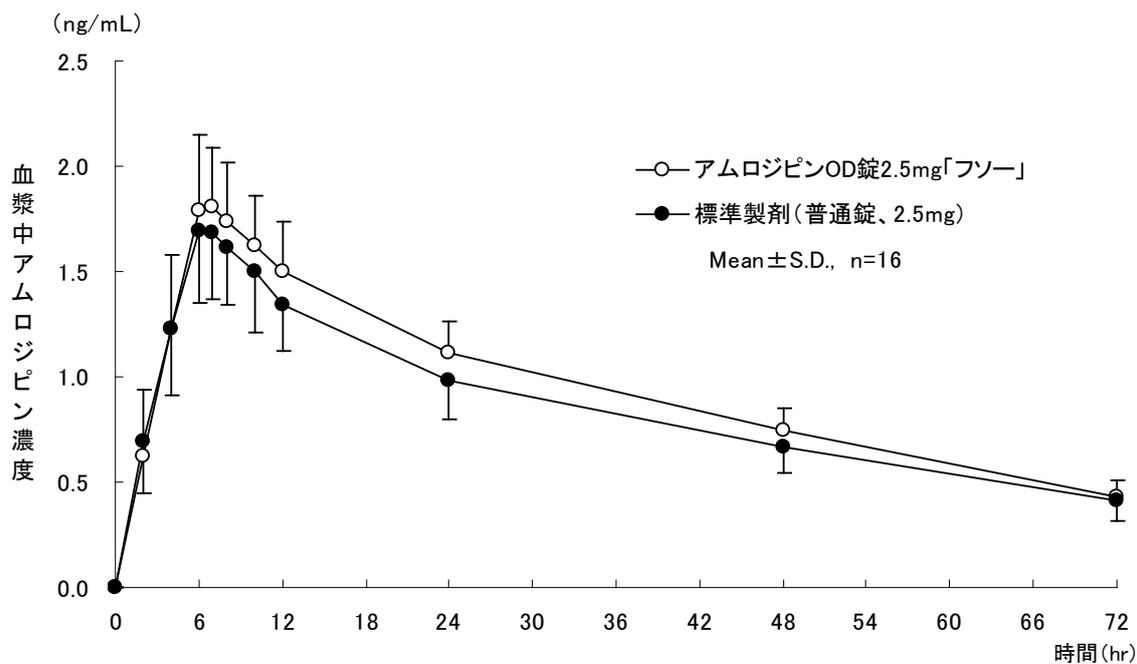


図2 平均血漿中濃度推移

表3 薬物動態パラメータ

| 項目 | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| アムロジピン OD 錠 5mg 「フソー」 (口腔内崩壊錠) | 67.8±9.2 | 1.88±0.31 | 6.9±1.1 | 34.7±4.5 |
| 標準製剤 (普通錠、5mg) | 61.4±10.5 | 1.74±0.32 | 6.7±0.8 | 37.5±5.4 |

(Mean±S.D., n=16)

C_{max} : 最高血漿中濃度

AUC₀₋₇₂ : 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

t_{1/2} : 消失半減期

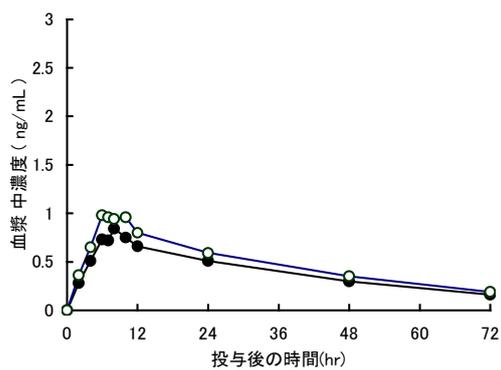
表4 同等性の判定結果

| 項目 | AUC ₀₋₇₂ | C _{max} |
|---------|---------------------|---------------------|
| 母平均の比 | 1.11 | 1.08 |
| 90%信頼区間 | log(1.05)~log(1.17) | log(1.03)~log(1.14) |

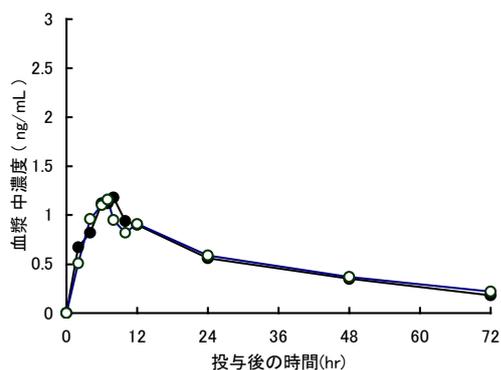
生物学的同等性の評価は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従った。

● : アムロジピンOD錠2.5mg「フソー」、○ : 標準製剤 (普通錠、2.5mg)

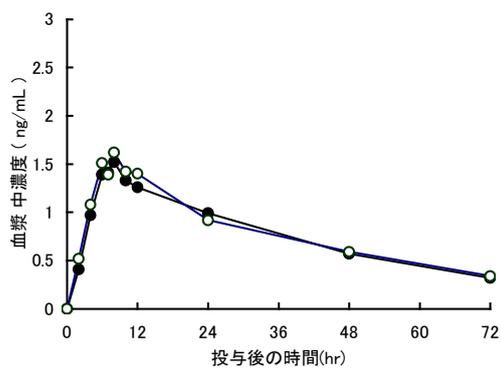
被験者番号 1



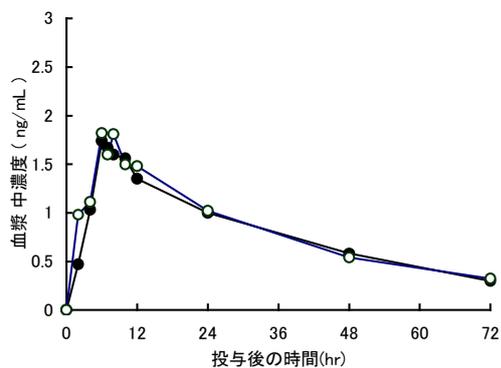
被験者番号 2



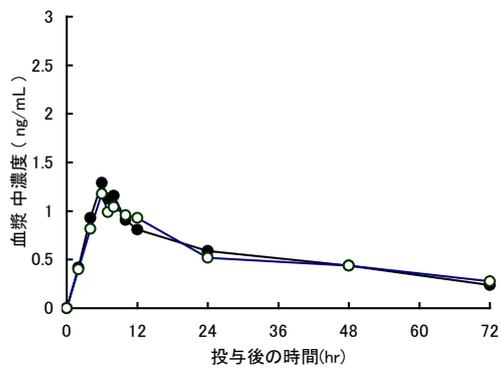
被験者番号 3



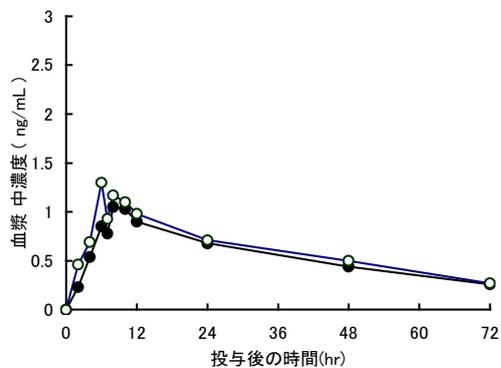
被験者番号 4



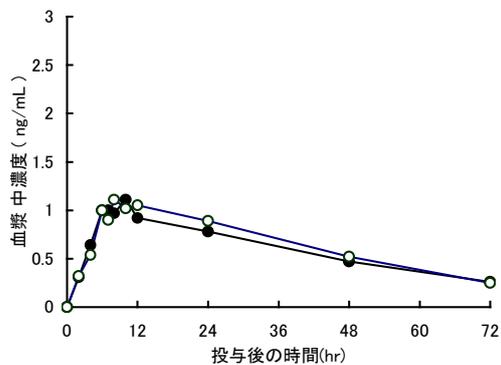
被験者番号 5



被験者番号 6



被験者番号 7



被験者番号 8

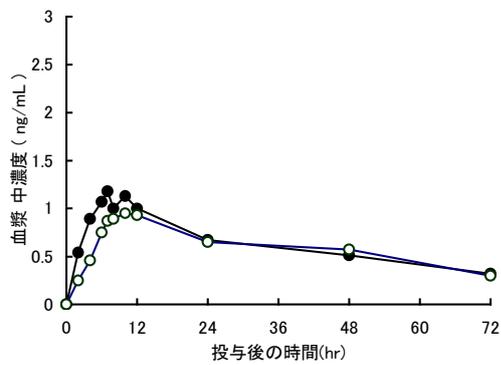
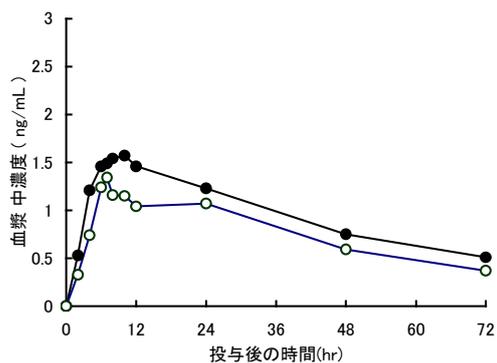


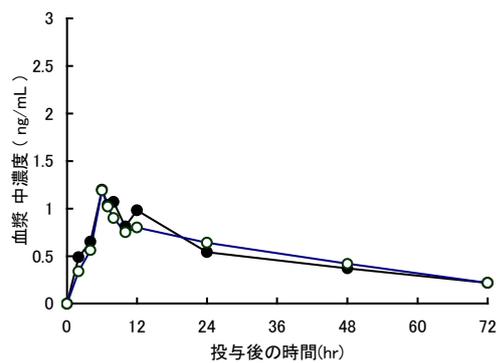
図 3-1.各被験者の血漿中濃度推移 (水で服用試験)

● : アムロジピンOD錠2.5mg「フソー」、○ : 標準製剤 (普通錠、2.5mg)

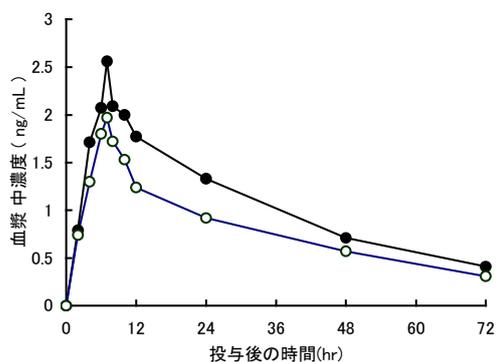
被験者番号 9



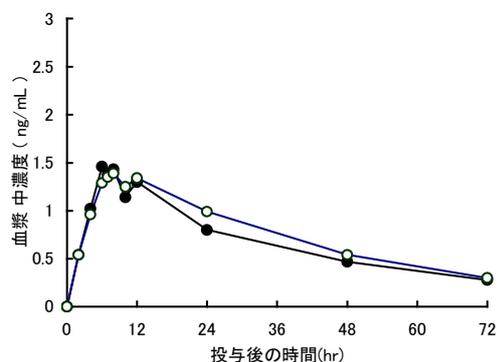
被験者番号 10



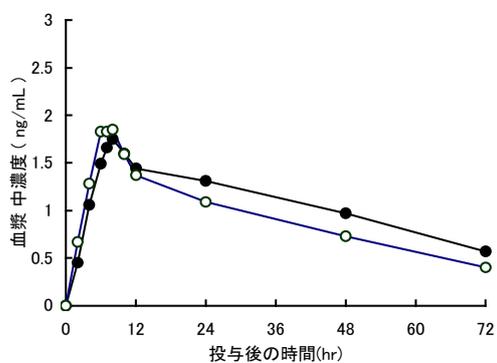
被験者番号 11



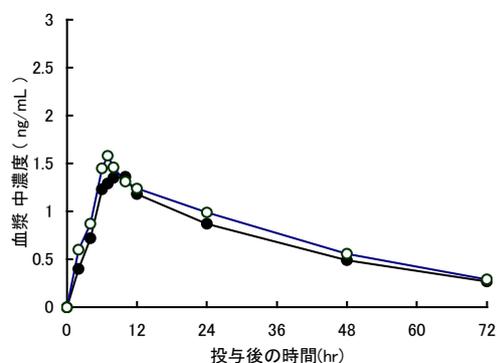
被験者番号 12



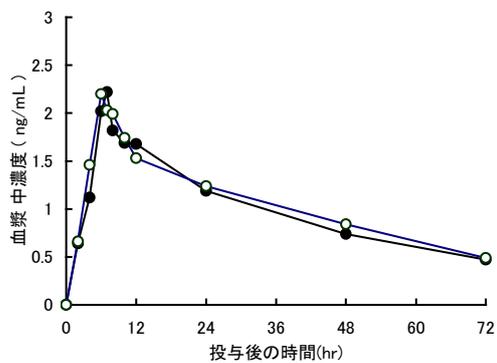
被験者番号 13



被験者番号 14



被験者番号 15



被験者番号 16

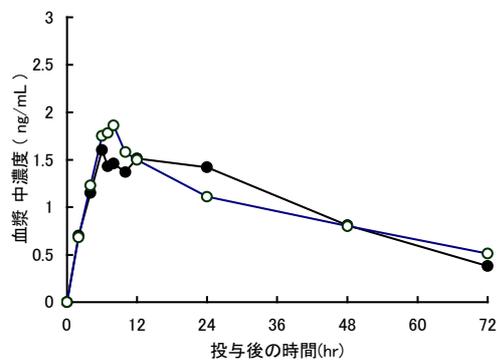


図 3-2.各被験者の血漿中濃度推移 (水で服用試験)

● : アムロジピン OD 錠 2.5mg 「フソー」、○ : 標準製剤 (錠剤、2.5mg)

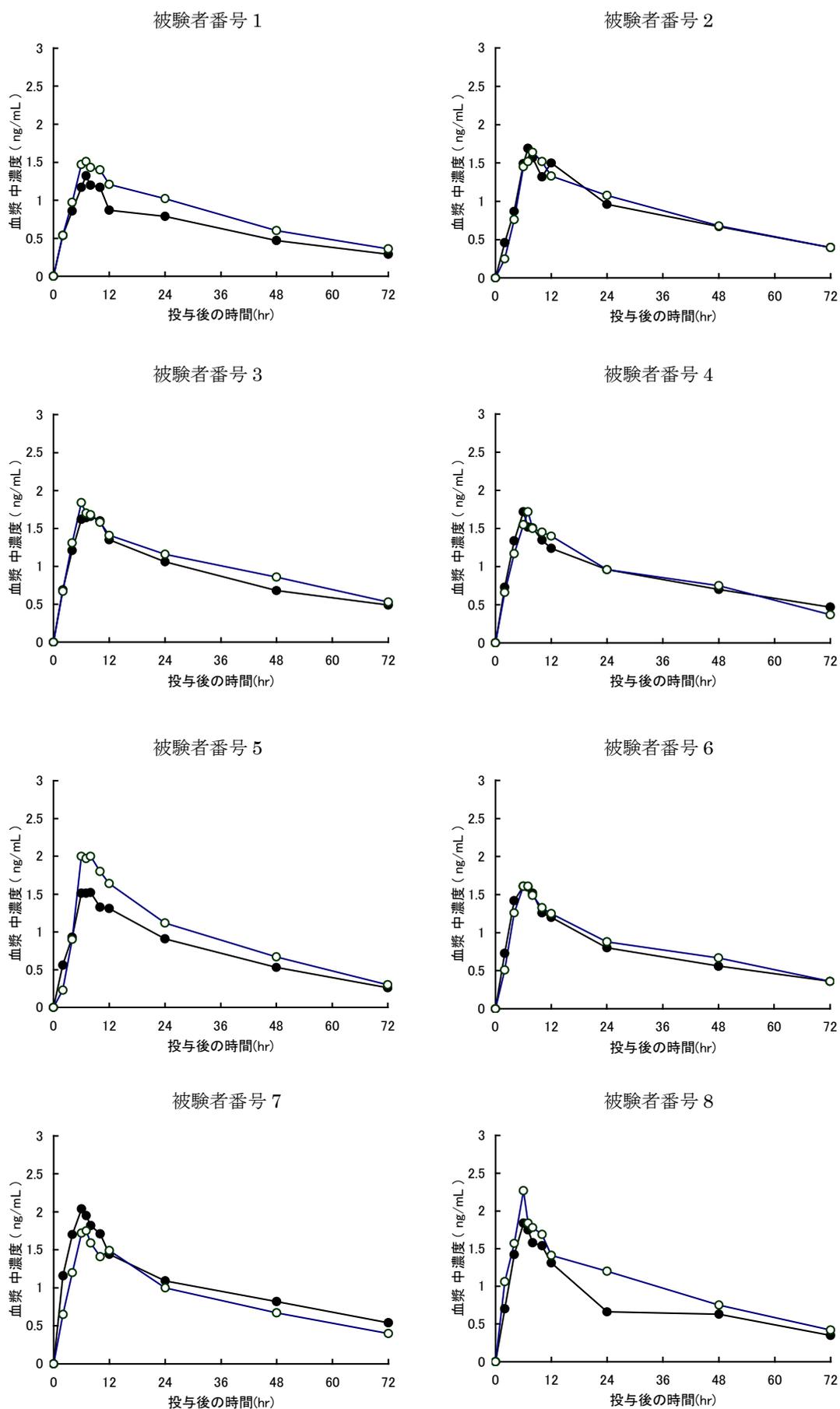


図 4-1.各被験者の血中濃度 (水なしで服用試験)

● : アムロジピン OD 錠 2.5mg 「フソー」、○ : 標準製剤 (錠剤、2.5mg)

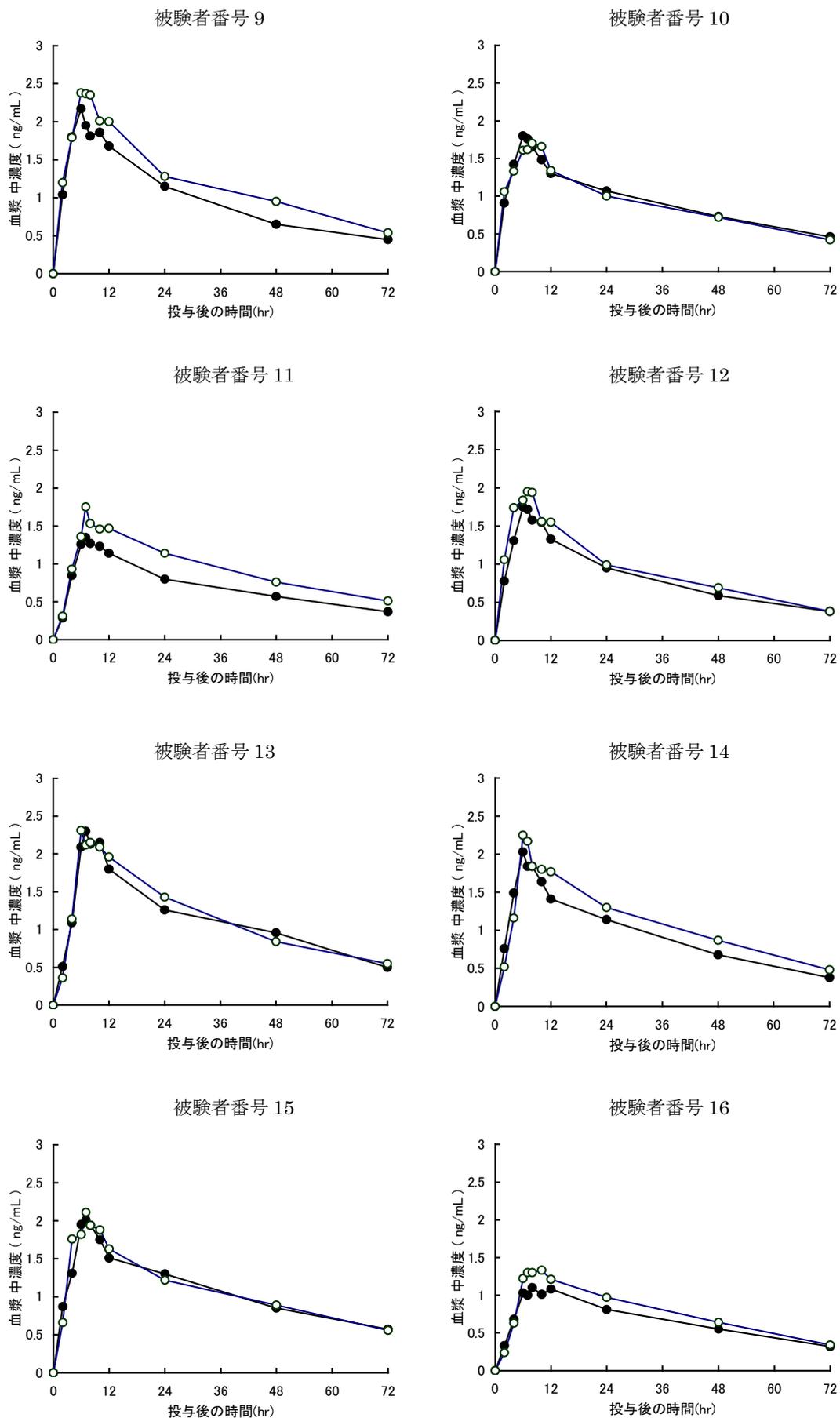


図 4-2.各被験者の血中濃度 (水なしで服用試験)