

アムロジピンOD錠5mg「NP」の生物学的同等性試験について

ニプロ株式会社

アムロジピンOD錠5mg「NP」(1錠中にアムロジピンベジル酸塩6.93mg含有)について、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日 厚生省令第28号)」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号)」(以下、同等性試験ガイドライン)に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験及び血中濃度測定)を実施した。

I. 試料

試験製剤: アムロジピンOD錠5mg「NP」(1錠中にアムロジピンベジル酸塩6.93mg含有)
 製造番号: AMD5-7
 標準製剤: 錠剤、5mg(1錠中にアムロジピンベジル酸塩6.93mg含有)
 製造番号: 1016C

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

装置(方法) : パドル法
 回転数 : 毎分50回転又は100回転
 試験液の温度 : 37±0.5°C
 試験液の量 : 900mL
 試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 製剤の投与数 : 1ベッセルあたり1錠
 試験液採取時間 : 溶出試験開始から5、10、15、30、45、60、120分
 (但しpH1.2、pH5.0は45分まで、pH6.8は60分まで)

条件	装置(方法)	回転数(rpm)	試験液(37±0.5°C)	試験回数
1	パドル法	50	pH1.2	12ベッセル
2	パドル法	50	pH5.0	12ベッセル
3	パドル法	50	pH6.8	12ベッセル
4	パドル法	50	水	12ベッセル
5	パドル法	100	pH6.8	12ベッセル

2) 標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性の判定

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤の平均溶出率を標準製剤の平均溶出率と比較し、すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき両製剤の溶出挙動は類似していると判定した。

判定基準	
1) 標準製剤が平均85%以上溶出する場合	
①	標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
②	標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合 標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は、f2関数の値は42以上である。
2) 標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合 以下のいずれかの基準に適合する。	
①	標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき 標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。
②	標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき 標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。
③	標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき 標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。

3) 結果及び考察

試験製剤アムロジピンOD錠5mg「NP」1錠又は標準製剤1錠について溶出試験を行った。各試験条件における試験製剤、標準製剤の平均溶出曲線を比較したグラフを図1-1～1-5に示す。

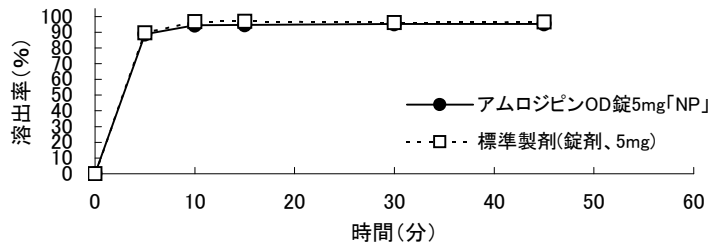


図1-1 試験液pH1.2における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

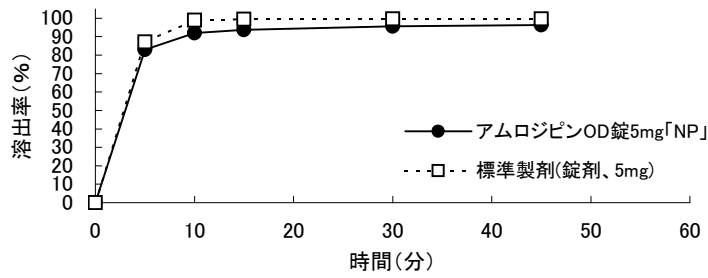


図1-2 試験液pH5.0における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

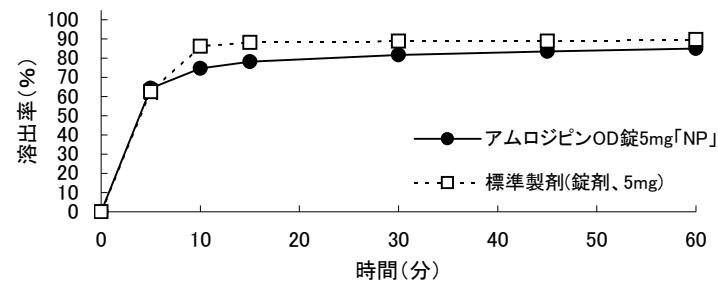


図1-3 試験液pH6.8における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

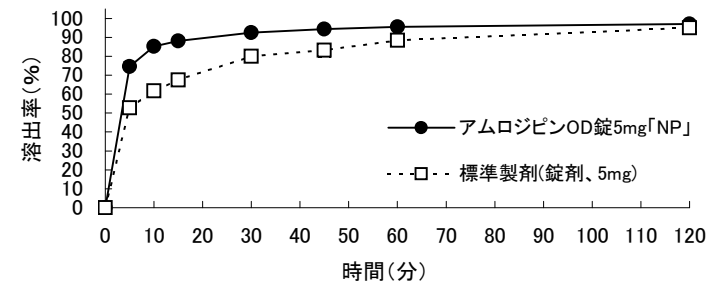


図1-4 試験液 水 における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

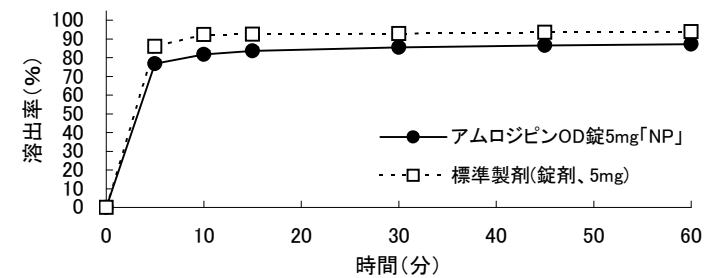


図1-5 試験液pH6.8(毎分100回転)における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

4) まとめ

水以外の試験液で、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が認められた。(試験液 水において、標準製剤の溶出性は他の試験液に比べて著しく遅れているのに対して、試験製剤では他の液性と同様に速やかな溶出性を示している。)

2. 血中濃度測定および統計解析

1) 治験

(1) 被験者

健康成人男子志願者を対象とした。

(2) 投与条件

(i) 水なし投与試験

被験者20名を1群10名の2群に分け、2剤2期のクロスオーバー法により実施した。第Ⅰ期及び第Ⅱ期において、試験製剤1錠又は標準製剤1錠を、10時間以上の絶食後、水なしで舌の上で溶かし、唾液と共に1分以内に単回経口投与した。

投与後4時間までは絶食とした。

休薬期間は第Ⅰ期投与日から10日間以上とした。

(ii) 水あり投与試験

被験者20名を1群10名の2群に分け、2剤2期のクロスオーバー法により実施した。第Ⅰ期及び第Ⅱ期において、試験製剤1錠又は標準製剤1錠を、10時間以上の絶食後、水150mLにて単回経口投与した。

投与後4時間までは絶食とした。

休薬期間は第Ⅰ期投与日から10日間以上とした。

(3) 採血時間

治験薬投与前、投与後2、4、6、8、12、24、48及び72時間の9時点

2) 血中薬物濃度測定

LC-MS/MS法により、血中アムロジピン濃度を測定した。

3) 結果及び考察

(1) 血中薬物濃度データ

(i) 水なし投与試験

試験製剤又は標準製剤を経口投与したときの平均血中アムロジピン濃度推移を図2-1に示す。両製剤の血中アムロジピン濃度推移は近似していた。

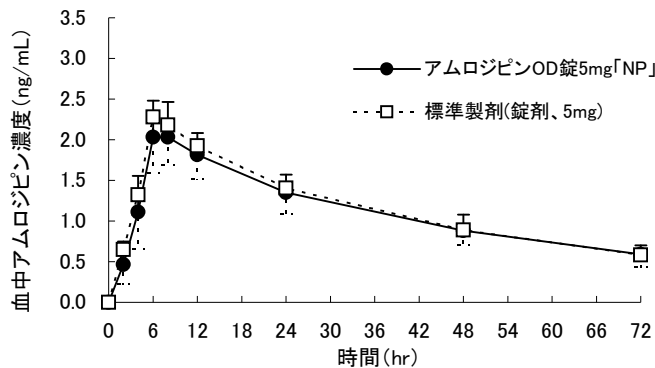


図2-1 健康成人男子にアムロジピンとして5mgを経口投与したときの血中アムロジピン濃度推移 (平均値±S.D., n=18)

(ii) 水あり投与試験

試験製剤又は標準製剤を経口投与したときの平均血中アムロジピン濃度推移を図2-2に示す。両製剤の血中アムロジピン濃度推移は近似していた。

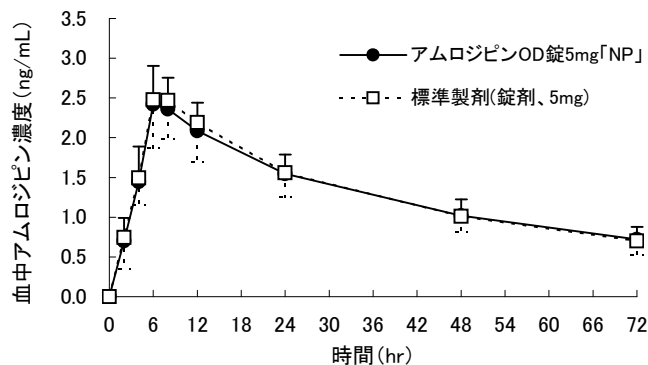


図2-2 健康成人男子にアムロジピンとして5mgを経口投与したときの血中アムロジピン濃度推移 (平均値±S.D., n=17)

(2) 薬物動態パラメータ

(i) 水なし投与試験

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-72hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
試験製剤 (アムロジピンOD錠5mg「NPJ」)	80.4 ± 13.4	2.12 ± 0.41	7.7 ± 1.8	39.2 ± 5.4
標準製剤 (錠剤, 5mg)	84.1 ± 18.2	2.38 ± 0.61	7.8 ± 2.5	38.3 ± 7.3

(Mean ± S.D., n=18)

血中アムロジピン濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

生物学的同等性判定パラメータの信頼区間

	AUC _{0-72hr}	Cmax
90%信頼区間	log(0.925)~log(1.020)	log(0.851)~log(0.976)
判定	適合	適合

(ii) 水あり投与試験

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-72hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
試験製剤 (アムロジピンOD錠5mg「NPJ」)	93.9 ± 14.5	2.54 ± 0.45	7.2 ± 1.6	43.3 ± 9.9
標準製剤 (錠剤, 5mg)	95.1 ± 18.1	2.61 ± 0.54	7.6 ± 1.9	41.6 ± 7.5

(Mean ± S.D., n=17)

血中アムロジピン濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

生物学的同等性判定パラメータの信頼区間

	AUC _{0-72hr}	Cmax
90%信頼区間	log(0.948)~log(1.046)	log(0.926)~log(1.029)
判定	適合	適合

(3) 考察

血中アムロジピン濃度推移より算出した薬物動態パラメータについて統計解析を実施した結果、生物学的同等性判定パラメータであるAUC_{0-72hr}及びCmaxの対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。従って、同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断した。