

## アムロジピン錠 5mg 「QQ」

— 生物学的同等性試験に関する資料 —



本資料は未発表の資料につき、貴院のみの使用にとどめて頂きますようお願い申し上げます。

# アムロジピン錠 5mg「QQ」の生物学的同等性試験

## 1. 試験目的

アムロジピンベシル酸塩（アムロジピンとして 5mg）を配合したアムロジピン錠 5mg「QQ」と標準製剤であるノルバスク®錠 5mg について、「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」と略する）に従って、両製剤の生物学的同等性を検証した。

## 2. 溶出試験

### 2-1. 試験方法

同等性試験ガイドラインの「第 3 章 試験」の「A. 経口通常製剤及び腸溶性製剤」中の「I. 標準製剤及び試験製剤」に従って標準製剤を選定した上で、「V. 溶出試験」に従って試験を実施した。

### 2-2. 試験結果

表1 試験液:第1液 (pH 1.2) / 50r.p.m.

項目 時間(分)	平均溶出率(%、n=12)		平均溶出率 の差(%)
	標準製剤	試験製剤	
5	79.8	70.2	-9.6
10	85.8	90.0	4.2
15	88.0	95.8	7.8
30	91.0	99.9	8.9
45	92.7	99.4	6.7
60	93.9	99.3	5.4
判定			適合

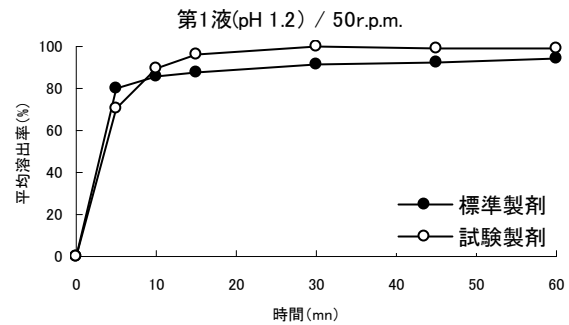


図1 5mg 製剤の試験製剤および標準製剤の溶出率-時間曲線(試験液:第1液 (pH 1.2) / 50r.p.m.)

表2 試験液:薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH 5.0) / 50r.p.m.

項目 時間(分)	平均溶出率(%、n=12)		平均溶出率 の差(%)
	標準製剤	試験製剤	
5	59.7	47.7	-12.0
10	72.4	70.0	-2.4
15	77.2	78.0	0.8
30	84.2	86.0	1.8
45	89.2	89.5	0.3
60	92.8	91.4	-1.4
90	96.8	93.5	-3.3
120	98.9	94.9	-4.0
判定			適合

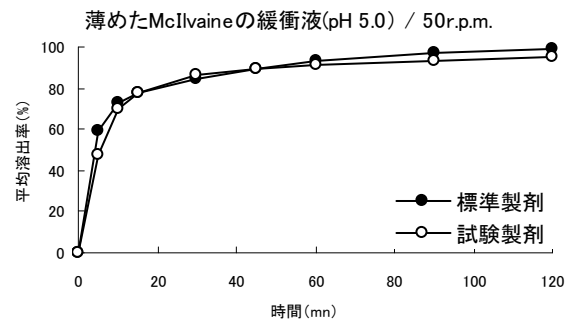


図2 5mg 製剤の試験製剤および標準製剤の溶出率-時間曲線(試験液:薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH 5.0) / 50r.p.m.)

表3 試験液:第2液(pH 6.8)/ 50r.p.m.

項目 時間(分)	平均溶出率(%、n=12)		平均溶出率の差(%)
	標準製剤	試験製剤	
5	33.9	49.8	15.9
10	44.5	67.5	23.0
15	49.7	72.9	23.2
30	57.8	77.4	19.6
45	64.0	79.6	15.6
60	68.8	80.9	12.1
90	75.5	82.6	7.1
120	80.2	83.7	3.5
180	85.6	85.6	0.0
240	89.4	86.9	-2.5
300	92.1	87.9	-4.2
360	94.2	88.7	-5.5
判定			不適合

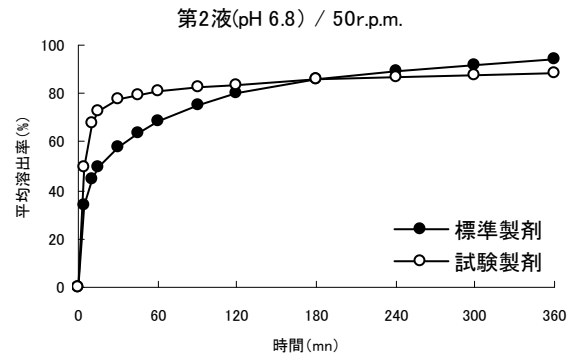


図3 5mg 製剤の試験製剤および標準製剤の溶出率-時間曲線(試験液:第2液(pH 6.8)/ 50r.p.m.)

表4 試験液:水 / 50r.p.m.

項目 時間(分)	平均溶出率(%、n=12)		平均溶出率の差(%)
	標準製剤	試験製剤	
5	40.9	36.2	-4.7
10	56.1	57.2	1.1
15	62.9	68.0	5.1
30	70.1	85.4	15.3
45	73.9	91.3	17.4
60	76.7	93.4	16.7
90	80.0	93.9	13.9
120	82.9	94.0	11.1
180	86.9	93.9	7.0
240	89.9	93.7	3.8
300	92.4	93.5	1.1
360	94.2	93.4	-0.8
判定			適合

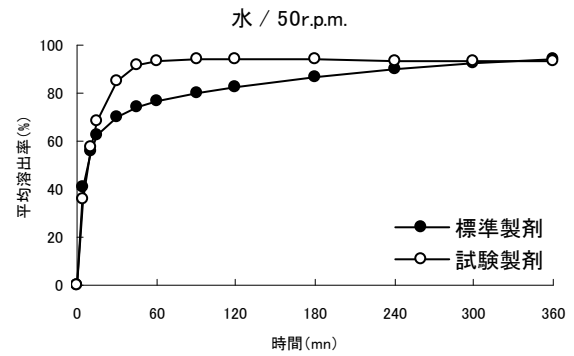


図4 5mg 製剤の試験製剤および標準製剤の溶出率-時間曲線(試験液:水 / 50r.p.m.)

表5 試験液:第2液(pH 6.8)/ 100r.p.m.

項目 時間(分)	平均溶出率(%、n=12)		平均溶出率の差(%)
	標準製剤	試験製剤	
5	78.7	86.3	7.6
10	92.0	95.4	3.4
15	97.0	97.5	0.5
30	99.7	98.5	-1.2
45	101.0	98.7	-2.3
60	101.7	98.9	-2.8
判定			適合

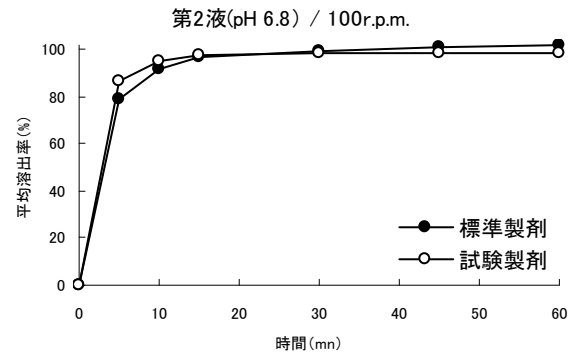


図5 5mg 製剤の試験製剤および標準製剤の溶出率-時間曲線(試験液:第2液(pH 6.8)/ 100r.p.m.)

表6 f2 関数による評価  
(試験液:pH 6.8 / 50r.p.m.)

項目 時間(分)	平均溶出率(%、n=12)		(Ti-Ri) <sup>2</sup>	
	標準製剤(Ti)	試験製剤(Ri)		
5	24.2	42.7	392.04	
10	35.6	62.6		
15	42.5	70.9		
30	52.8	77.3		
45	60.3	80.1		
60	65.8	81.8		
90	72.5	83.9		129.96
135	78.7	86.2		56.25
180	84.1	87.5		11.56
240	87.9	88.8		
合計			589.81	
f2			46	
判定			適合	

pH1.2、5.0、6.8 (100r.p.m.) 及び水については、同等性試験ガイドラインの溶出試験の溶出挙動の同等性の判定基準のうち、平均溶出率の差による基準に適合し、pH6.8 (50r.p.m.) においては f 2 関数による基準に適合した。これにより、試験製剤であるアムロジピン錠 5mg「QQ」は、標準製剤であるノルバスク®錠 5mg と溶出挙動は同等であると判定された。

### 3. 生物学的同等性試験

#### 3-1. 試験方法

治験方法：健康成人男性 20 名によりアムロジピン錠 5mg 「QQ」と標準製剤としてノルバスク®錠 5mg をそれぞれ 1 錠（アムロジピンとして 5mg）単回投与する 2 剤 2 期のクロスオーバー法による試験を行った。

治験薬：

被検薬 アムロジピン錠 5mg 「QQ」（フィルムコート錠）  
有効成分 アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして 5mg）  
対照薬 ノルバスク®錠 5mg（標準製剤）（フィルムコート錠）  
有効成分 アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして 5mg）

#### 3-2. 試験成績概要

##### 1) 有効性（生物学的同等性）評価

##### (1) 血清中アムロジピンベシル酸塩濃度推移

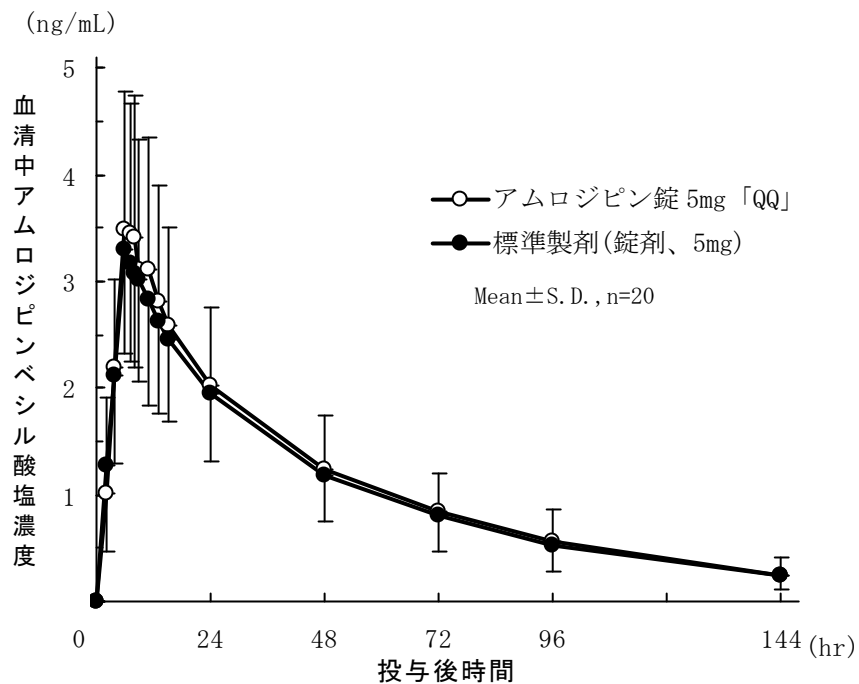


図6 アムロジピン錠 5mg「QQ」及びノルバスク®錠 5mg（標準製剤）投与後の血清中アムロジピンベシル酸塩濃度推移

表7 血清中アムロジピンベシル酸塩濃度推移

時間(hr) 治験薬	0	2	4	6	7	8	9	11
アムロジピン錠 5mg「QQ」	0.0000 ± 0.0000	1.0038 ± 0.5374	2.1958 ± 0.8282	3.4790 ± 1.2931	3.4451 ± 1.2244	3.4116 ± 1.3391	3.1149 ± 1.2253	3.1072 ± 1.2447
ノルバスク®錠 5mg (標準製剤)	0.0000 ± 0.0000	1.2686 ± 0.6503	2.1120 ± 0.8132	3.2970 ± 0.9639	3.1690 ± 0.9236	3.0806 ± 0.8807	3.0124 ± 0.9444	2.8308 ± 0.9954

時間(hr) 治験薬	13	15	24	48	72	96	144
アムロジピン錠 5mg「QQ」	2.8171 ± 1.0746	2.5849 ± 0.9285	2.0238 ± 0.7345	1.2457 ± 0.4904	0.8434 ± 0.3638	0.5636 ± 0.3034	0.2488 ± 0.1695
ノルバスク®錠 5mg (標準製剤)	2.6197 ± 0.8598	2.4476 ± 0.7694	1.9565 ± 0.6349	1.1873 ± 0.4359	0.7975 ± 0.3337	0.5343 ± 0.2607	0.2399 ± 0.1353

(平均値±S.D. (ng/mL)、n=20)

(2)血清中アムロジピンベシル酸塩濃度パラメータ

表8 薬物動態パラメータ

	アムロジピン錠 5mg「QQ」	ノルバスク®錠 5mg(標準製剤)
AUC <sub>0-144hr</sub> (ng・hr/mL)	159.01 ± 63.16	151.75 ± 52.03
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.67 ± 1.36	3.39 ± 0.97
t <sub>max</sub> (hr)	7.3 ± 1.3	7.2 ± 2.0
t <sub>1/2</sub> (hr)	38.4 ± 8.3	40.1 ± 9.8
Kel(hr <sup>-1</sup> )	0.0187 ± 0.0036	0.0183 ± 0.0049
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	174.51 ± 76.06	166.66 ± 60.85
MRT <sub>0-144hr</sub> (hr)	43.34 ± 3.57	43.43 ± 3.37

(平均値±S.D. n=20)

両製剤の薬物濃度パラメータとして、アムロジピン錠 5mg「QQ」は t<sub>max</sub>7.3±1.3hr、C<sub>max</sub>3.67±1.36ng/mL 及び AUC<sub>0-144hr</sub>159.01±63.16ng・hr/mL で、ノルバスク®錠 5mg (標準製剤)は t<sub>max</sub> 7.2±2.0hr、C<sub>max</sub> 3.39±0.97ng/mL 及び AUC<sub>0-144hr</sub>151.75±52.03ng・hr/mL であった。アムロジピン錠 5mg「QQ」及びノルバスク®錠 5mg (標準製剤)とも血清中アムロジピンベシル酸塩濃度は速やかに上昇し、両製剤ほぼ同様の推移を示した。

注 血清中薬物濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは被験者の選択、血液の採取回数、時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3)分散分析結果

<生物学的同等性パラメータ>

表 9 AUC<sub>0-144hr</sub> (常用対数変換)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.378561	0.378561	11.9373	0.0028
	被験者/群	18	0.570826	0.031713	12.9954	0.0000
被験者内変動	薬剤	1	0.001347	0.001347	0.5521	0.4671
	時期	1	0.005280	0.005280	2.1637	0.1586
	残差	18	0.043926	0.002440	—	—

表示 (同等性の範囲)	薬剤間差	90%信頼区間		
		下限	-----	上限
率 (0.8~1.25)	1.0271	0.9650	-----	1.0932

表 10 C<sub>max</sub> (常用対数変換)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.417253	0.417253	20.0071	0.0003
	被験者/群	18	0.375395	0.020855	7.5132	0.0000
被験者内変動	薬剤	1	0.004789	0.004789	1.7251	0.2055
	時期	1	0.007728	0.007728	2.7842	0.1125
	残差	18	0.049965	0.002776	—	—

表示 (同等性の範囲)	薬剤間差	90%信頼区間		
		下限	-----	上限
率 (0.8~1.25)	1.0517	0.9840	-----	1.1240

<生物学的同等性パラメータ (参考) >

表 11 AUC<sub>∞</sub> (常用対数変換)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.380657	0.380657	10.0019	0.0054
	被験者/群	18	0.685053	0.038059	16.2246	0.0000
被験者内変動	薬剤	1	0.000764	0.000764	0.3259	0.5752
	時期	1	0.007880	0.007880	3.3591	0.0834
	残差	18	0.042223	0.002346	—	—

表示 (同等性の範囲)	薬剤間差	90%信頼区間		
		下限	-----	上限
率 (0.8~1.25)	1.0203	0.9598	-----	1.0847

表 1 2 最高血中濃度到達時間  $t_{max}$  (無変換)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	1.225000	1.225000	0.4667	0.5032
	被験者/群	18	47.250000	2.625000	1.0442	0.4640
被験者内変動	薬剤	1	0.225000	0.225000	0.0895	0.7682
	時期	1	9.025000	9.025000	3.5901	0.0743
	残差	18	45.250000	2.513889	—	—

表示 (同等性の範囲)	薬剤間差	90%信頼区間	
		下限	上限
率 (-0.2~0.2)	0.0210	-0.1006	0.1426

表 1 3 平均滞留時間  $MRT_{0-144hr}$  (常用対数変換)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.000009	0.000009	0.0045	0.9475
	被験者/群	18	0.036833	0.002046	4.0646	0.0024
被験者内変動	薬剤	1	0.000013	0.000013	0.0252	0.8756
	時期	1	0.000002	0.000002	0.0033	0.9550
	残差	18	0.009062	0.000503	—	—

表示 (同等性の範囲)	薬剤間差	90%信頼区間	
		下限	上限
率 (0.8~1.25)	0.9974	0.9695	1.0261

表 1 4 消失速度定数  $Kel$  (常用対数変換)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.000494	0.000494	0.0304	0.8636
	被験者/群	18	0.293052	0.016281	5.4135	0.0004
被験者内変動	薬剤	1	0.002416	0.002416	0.8033	0.3819
	時期	1	0.013116	0.013116	4.3613	0.0512
	残差	18	0.054133	0.003007	—	—

表示 (同等性の範囲)	薬剤間差	90%信頼区間	
		下限	上限
率 (0.8~1.25)	1.0364	0.9671	1.1107

(4)有効性 (生物学的同等性) の結論

被験者 20 名にアムロジピン錠 5mg「QQ」又は標準製剤としてノルバスク®錠 5mg を絶食下単回経口投与し、その生物学的同等性を「同等性試験ガイドライン」に従い評価した。

その結果、生物学的同等性評価パラメータである  $AUC_{0-144hr}$  及び  $C_{max}$  における両製剤間の対数値の平均値の差の 90%信頼区間はいずれも同等性判定基準を満たしており、アムロジピン錠 5mg「QQ」は標準製剤であるノルバスク®錠 5mg と同等であると判断された。



## 2) 安全性の評価

### (1)有害事象

表 1 5 有害事象の表示

被験者番号	有害事象	発現日時	程度	処置の有無	経過	治験薬との因果関係	重篤性の有無
A-2	総ビリルビン高値	治験薬投与後 144 時間	軽度	無	消失（回復） 退院後 6 日	関連を否定 できない	無
A-5	BUN 高値	治験薬投与後 144 時間	軽度	無	消失（回復） 退院後 4 日	関連を否定 できない	無
	尿ケトン体 2+	治験薬投与後 144 時間	軽度	無	消失（回復） 退院後 4 日	関連を否定 できない	無
A-10	ALT(GPT) 高値	治験薬投与後 144 時間	軽度	無	消失（回復） 退院後 8 日	関連を否定 できない	無

治験薬投与後 144 時間に、総ビリルビン高値、BUN 高値、尿ケトン体 2+ 及び ALT (GPT) 高値が各 1 件認められた。各臨床検査の異常については、対照薬とした標準製剤の副作用に同様の報告があることから治験薬の影響を完全に否定することはできないためそれぞれ治験薬との因果関係は「関連を否定できない」とした。有害事象症例はいずれも軽度であり、追跡調査により消失（回復）が確認され、重篤性はなかった。その他、有害事象は認められなかった。

### (2)臨床検査値

表 1 6 臨床検査異常値一覧表

被験者番号	検査項目	基準値（単位）	治験薬投与前	治験薬投与後 144 時間	追跡調査
A-2	総ビリルビン	0.2~1.0(mg/dl)	0.9	1.7	1.0 (投与後 12 日)
A-5	BUN 高値	8.0~20.0(mg/dl)	7.6	22.3	7.9 (投与後 10 日)
	尿ケトン体	-	-	2+	- (投与後 10 日)
A-10	ALT(GPT)	5~45(U/l)	45	59	39 (投与後 14 日)

### (3)安全性の結論

全ての有害事象に重篤性はなく、追跡調査により消失（回復）を確認できており、治験薬の被験者に対する安全性は問題ないと考えられた。

#### 4. 考察と全般的考察

アムロジピン錠 5mg「QQ」と標準製剤であるノルバスク®錠 5mg との生物学的同等性を検証するために、日本人健康成人男性を対象に 2 剤 2 期のクロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した結果、両製剤は生物学的に同等であった。

また、治験薬の被験者に対する安全性に問題はなかった。

従って、ノルバスク®錠 5mg（標準製剤）に対するアムロジピン錠 5mg「QQ」の治療学的な同等性は保証された。