

アムバロ配合錠の生物学的同等性に関わる資料

アムバロ配合錠「タナベ」

アムバロ配合錠「タナベ」(試験製剤)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」(医薬審第487号：平成9年12月22日、薬食審査発0229第10号：平成24年2月29日一部改正)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤(Lot No.ZBVB)と標準製剤(先発医薬品)をそれぞれ1錠(バルサルタンとして80mg及びアムロジピンベシル酸塩をアムロジピンとして5mg含有)、2剤2期クロスオーバー法(休薬期間：14日間)により健康成人男子(10名/群、計20名)に投与前10時間以上の絶食後、150mLの水とともに単回経口投与した。投与前(0時間)、投与後1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8、12、24、48および72時間の計15時点で、前腕静脈から1回につき9mL(血漿として約3mL)の血液をヘパリン加真空採血管で採取した。

1. バルサルタン

採取した全ての血液を遠心分離し、下記11の時点において得られた血漿中のバルサルタン濃度をHPLC法により測定した(定量限界：0.010 μ g/mL)。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。

＜測定時点＞

投与前(0時間)、投与後1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24時間

両剤のC_{max}およびAUC₀₋₂₄の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれlog(0.9075)～log(1.1470)およびlog(0.9148)～log(1.1486)であり、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。

バルサルタンの薬物動態学的パラメータ(平均±標準偏差, n=20)

	アムバロ配合錠「タナベ」	標準製剤(合剤, バルサルタン 80mg/ アムロジピン 5mg)
C _{max} (μ g/mL)	5.090±1.402	5.113±1.662
AUC ₀₋₂₄ (μ g・hr/mL)	30.574±8.501	30.498±9.876
AUC _{0-∞} (μ g・hr/mL)	31.894±8.935	31.719±10.161
T _{max} (hr)	2.53±0.82	2.63±1.00
MRT ₀₋₂₄ (hr)	5.71±0.58	5.64±0.70
MRT _{0-∞} (hr)	6.79±0.87	6.71±0.97
kel (hr ⁻¹)	0.1227±0.0164	0.1239±0.0181
t _{1/2} (hr)	5.75±0.81	5.70±0.77

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：濃度－時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、MRT：平均滞留時間、kel：消失速度定数、t_{1/2}：消失半減期

2. アムロジピン

採取した全ての血液を遠心分離し、下記12の時点において得られた血漿中のアムロジピン濃度をHPLC法により測定した(定量限界：0.300ng/mL)。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。

＜測定時点＞

投与前(0時間)、投与後2、3、4、5、6、7、8、12、24、48、72時間

両剤の C_{max} および AUC_{0-72} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ $\log(1.0039) \sim \log(1.1048)$ および $\log(0.9540) \sim \log(1.0880)$ であり、いずれもガイドラインの基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

アムロジピンの薬物動態学的パラメータ (平均±標準偏差, n=20)

	アムバロ配合錠「タナベ」	標準製剤(合剤, バルサルタン 80mg/ アムロジピン 5mg)
C_{max} (ng/mL)	2.076±0.457	1.965±0.421
AUC_{0-72} (ng・hr/mL)	52.130±7.506	51.123±7.005
$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	74.179±7.122	72.801±7.155
T_{max} (hr)	5.20±0.62	5.25±0.79
MRT_{0-72} (hr)	27.83±1.73	28.62±1.19
$MRT_{0-\infty}$ (hr)	61.40±17.16	60.80±9.76
kel (hr ⁻¹)	0.0168±0.0040	0.0165±0.0028
$t_{1/2}$ (hr)	44.36±14.38	43.34±8.02

C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC : 濃度-時間曲線下面積、 T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 MRT : 平均滞留時間、 kel : 消失速度定数、 $t_{1/2}$: 消失半減期

以上の結果より、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、バルサルタン及びアムロジピンの平均及び被験者別の血漿中濃度推移をそれぞれ図 1 及び図 2 に示す。

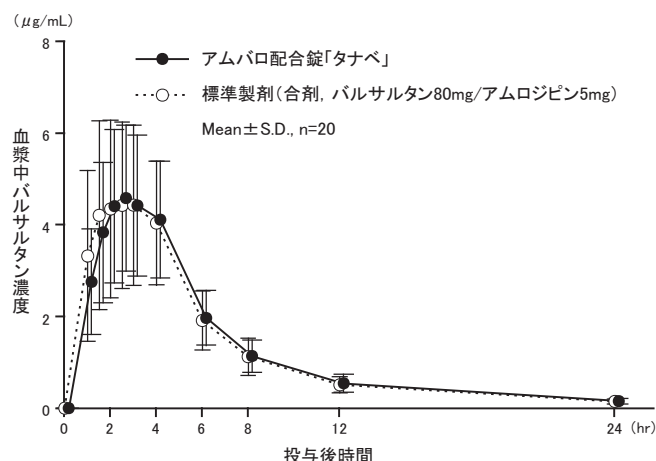


図 1-1. バルサルタンの平均血漿中未変化体濃度推移

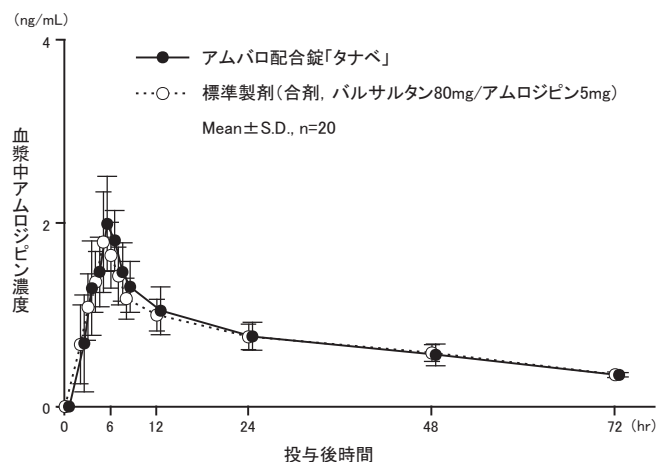


図 1-2. アムロジピンの平均血漿中未変化体濃度推移

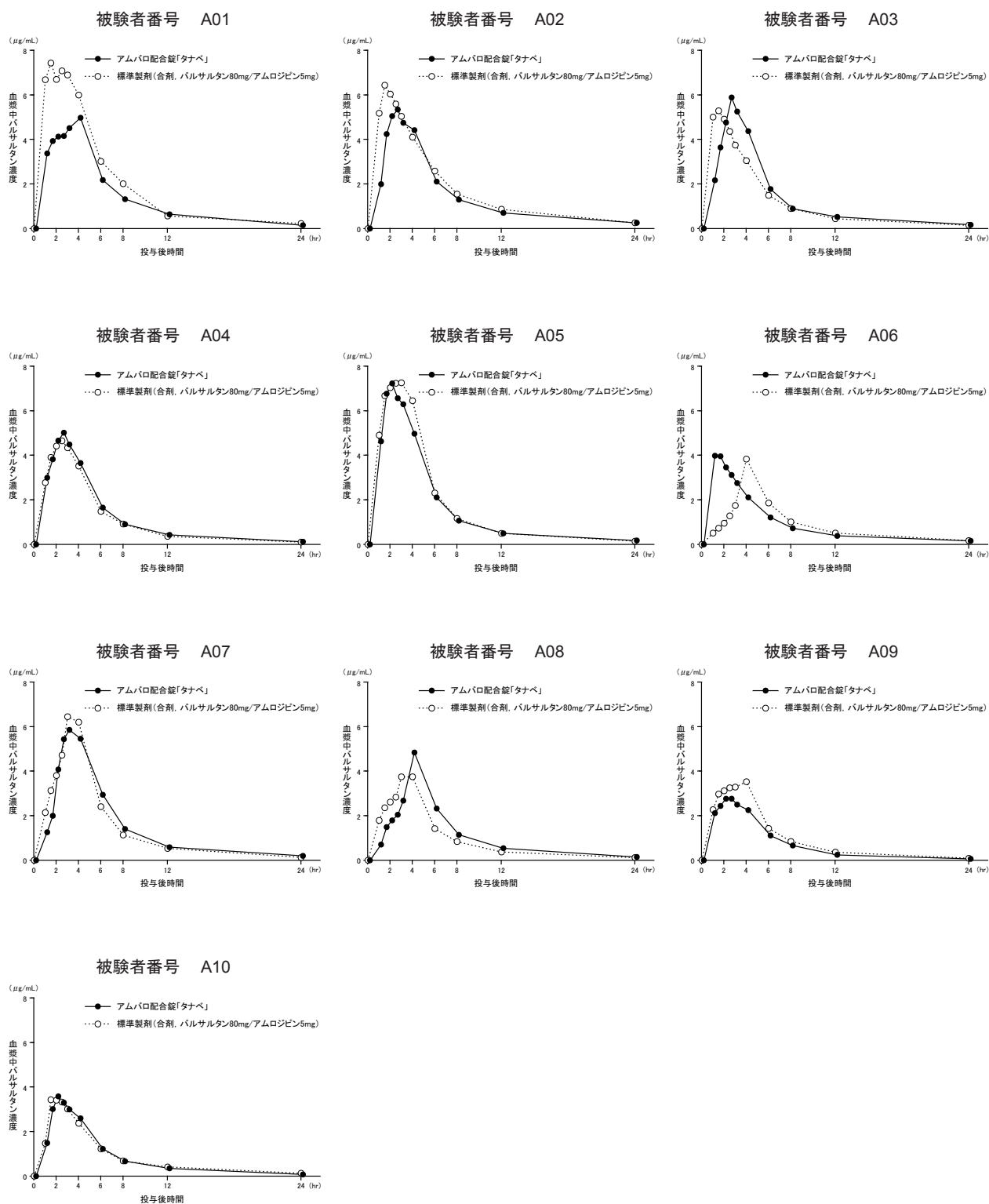


図 2-1-1. バルサルタンの被験者別血漿中未変化体濃度推移 — 試験製剤先行群 (A 群) —

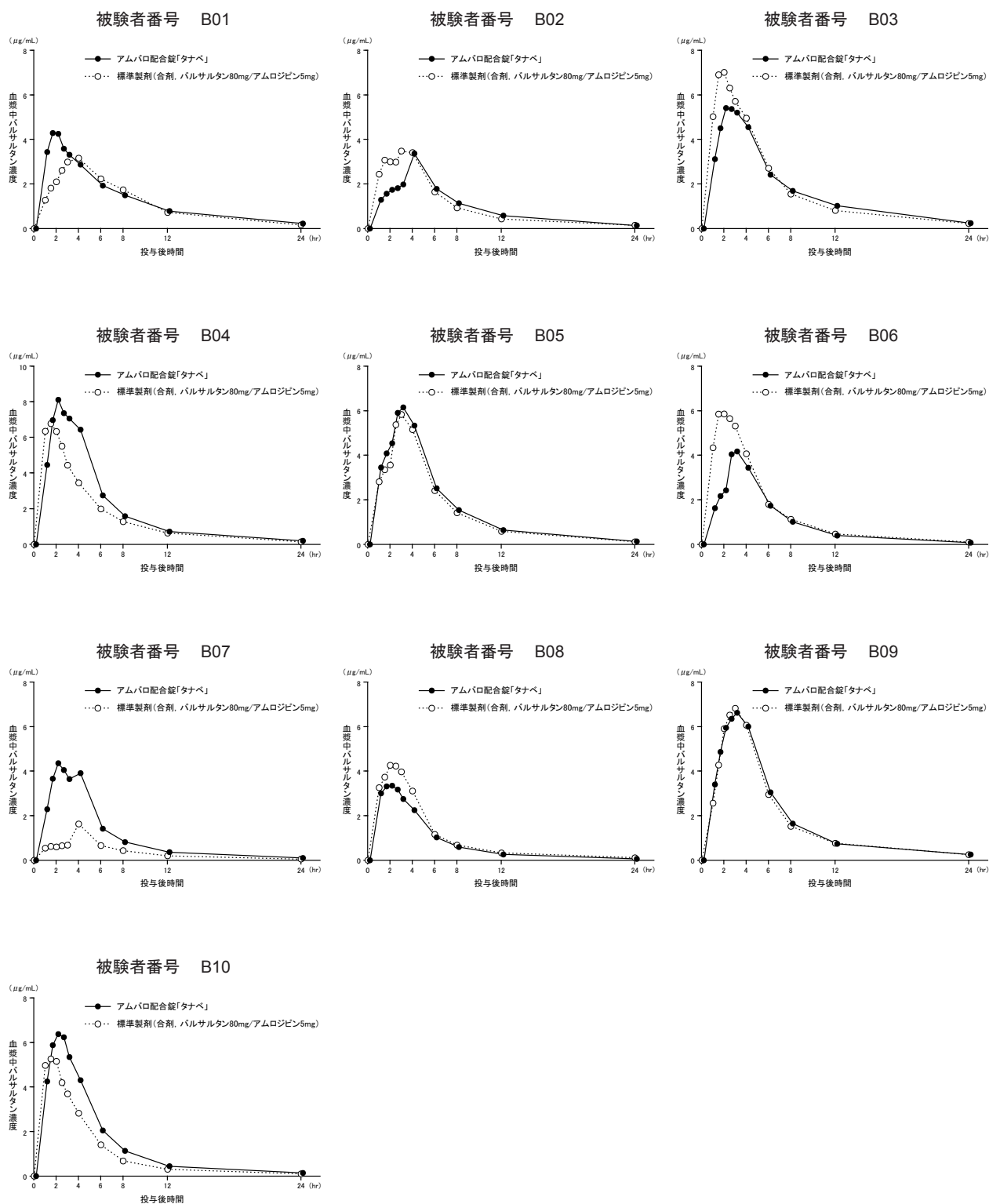


図 2-1-2. バルサルタンの被験者別血漿中未変化体濃度推移 —標準製剤先行群(B群)—

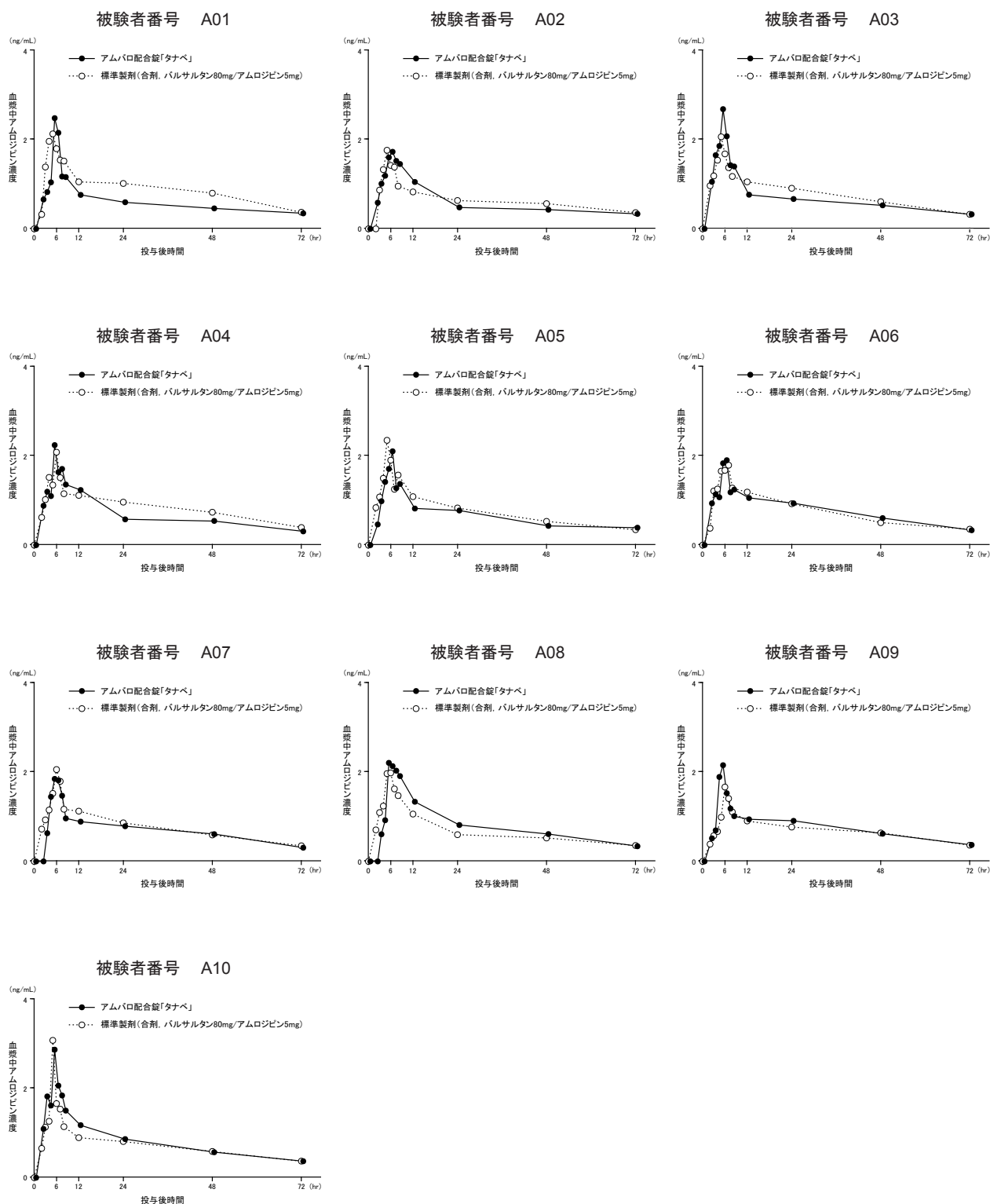


図 2-2-1. アムロジピンの被験者別血漿中未変化体濃度推移 — 試験製剤先行群 (A 群) —

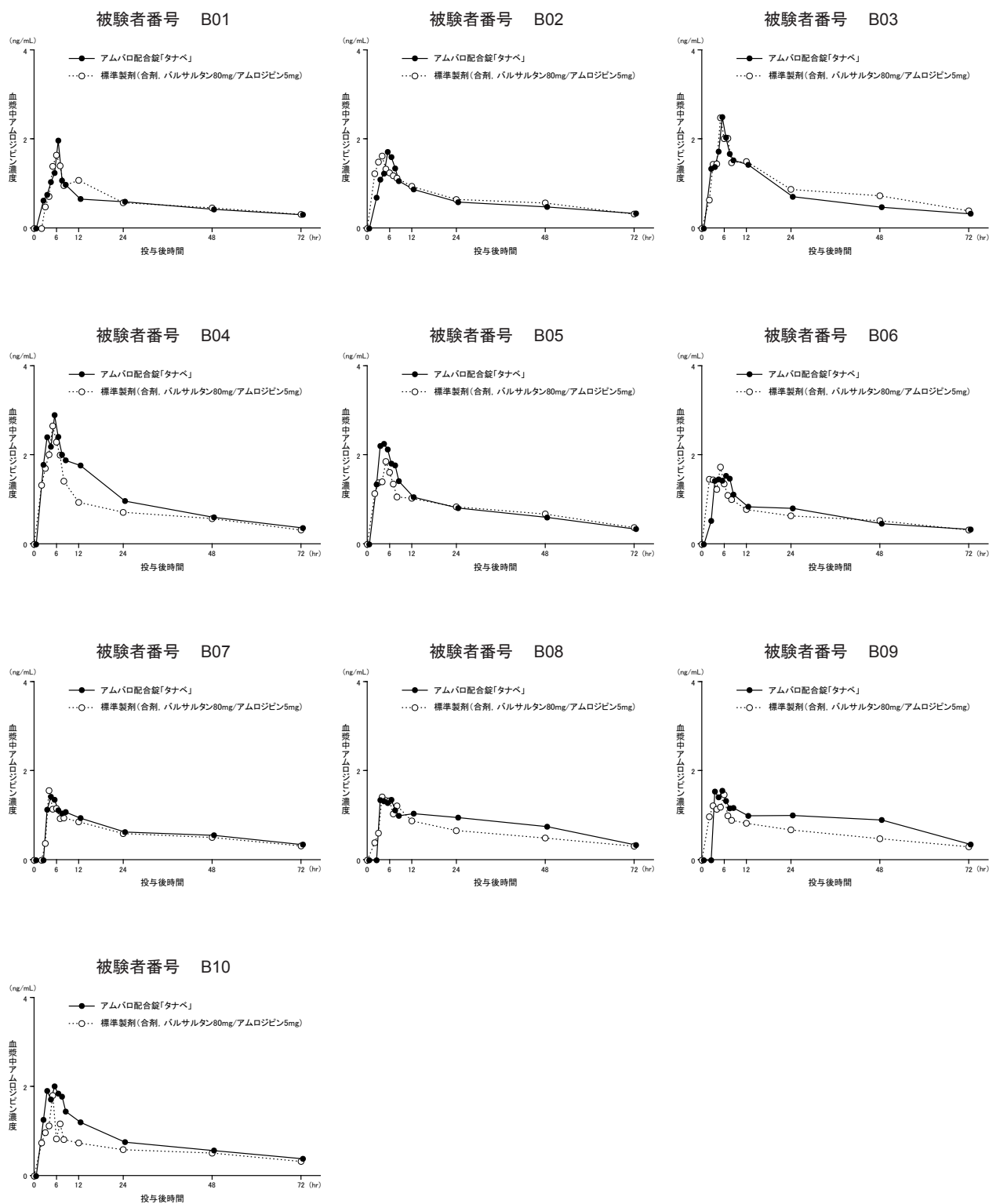


図 2-2-2. アムロジピンの被験者別血漿中未変化体濃度推移 —標準製剤先行群(B 群)—