

アゼルニジピン錠 8mg 「TCK」の生物学的同等性試験

—バイオアベイラビリティの比較—

辰巳化学株式会社

はじめに

アゼルニジピンは、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬であり、L型カルシウムチャネル拮抗作用に基づき、血管を拡張し、降圧作用を発現する。

今回、アゼルニジピン錠 8mg 「TCK」とカルブロック®錠 8mg の生物学的同等性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾ (以下、「同等性試験ガイドライン」という) に従い、日本人健康成人男子を対象として、絶食時に経口投与し、血漿中のアゼルニジピンの濃度推移から両剤のバイオアベイラビリティを比較した。

I. 試験方法

1. 治験薬

試験製剤としてアゼルニジピン錠 8mg 「TCK」(辰巳化学株式会社) (以下、「試験製剤」という) を、標準製剤としてカルブロック®錠 8mg (以下、「標準製剤」という) を用いた。なお、試験製剤は辰巳化学株式会社において製造された。

2. 被験者

健康な成人男子志望者の中から、事前の健康診断および臨床検査において臨床的に問題がないと判断された20名を被験者とした。被験者の年齢およびBMIをTable 1に示した。

3. 実験計画

投与スケジュールをTable 1に示した。試験は2群2期のラテン方格法により行い、休薬期間は7日間とした。また被験者20名は10名ずつの2群に無作為に割り付けた。

4. 投与方法および投与量

投与スケジュールに従い、各製剤とも1錠(アゼルニジピン8mg)を水150mLと共に服用した。なお投与前10時間および投与後4時間は絶食とした。

5. 血液試料採取方法

血漿中薬物濃度測定用の採血は、投与前、投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24および48時間の計13回行った。採血については、前腕静脈より10mL(血漿として3mL)をヘパリン加真空採血管を用いて採血し、遠心分離により得られた血漿を分取し、測定まで-20℃以下で凍結保存した。

6. 血漿中濃度測定対象物および測定方法

アゼルニジピンを測定対象としてLC/MS/MS法により測定した。

なお、定量限界(0.050 ng/mL)未満の測定値は「0」として解析した。

として解析した。

7. データ解析

生物学的同等性を検討する比較項目として、AUC_tおよびC_{max}を用いた。AUC_tは台形法により、C_{max}は血漿中アゼルニジピン濃度の最高実測値とし算出した。

統計解析は、同等性試験ガイドラインおよび文献^{2)~4)}の方法に準じて行った。

AUC_tおよびC_{max}の試験製剤と標準製剤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であると判定した。

なお、第II期の治験薬投与前日に2例の中止・脱落例が発生したため、第I期及び第II期ともに治験薬が投与された18例を解析対象とし統計解析を実施した。

Table 1 投与スケジュール

被験者	年齢(歳)	BMI	投与スケジュール		
			I期	休薬期間	II期
1	27	20.7	試験製剤 1錠	7日間	標準製剤 1錠
2	29	23.4			
3	22	20.0			
4	30	20.3			
5	25	19.2			
6	35	20.4			
7	33	23.4			
8	24	20.5			
9	23	20.1			
10	24	23.1			
11	26	24.7	標準製剤 1錠	7日間	試験製剤 1錠
12	24	20.7			
13	22	20.3			
14*	27	20.1			
15	31	19.9			
16*	23	23.8			
17	28	23.8			
18	35	23.8			
19	23	19.2			
20	30	20.0			

*: 中止・脱落例

II. 結果

1. 薬物濃度および薬物動態

試験製剤と標準製剤投与後の平均血漿中濃度の時間的推移をFig 1およびTable 2に、各被験者における血漿中濃度推移をFig 2およびFig 3に、薬物動態パラメータについてはTable 3に示した。

両製剤とも投与後速やかに血漿中アゼルニジピン濃

度が上昇し、試験製剤で 2.67 ± 0.73 時間、標準製剤で 2.81 ± 0.55 時間に T_{max} に達した。また、 C_{max} は試験製剤で 5.52 ± 2.46 ng/mL、標準製剤で 4.85 ± 1.79 ng/mL であった。 AUC_t は試験製剤で 40.94 ± 12.25 ng·hr/mL、標準製剤で 37.56 ± 11.17 ng·hr/mL であり、血漿中アゼルニジピン濃度推移は両製剤ともほぼ同様の推移を示した。

2. バイオアベイラビリティの比較

試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータにおける分散分析の結果を Table 4 に示した。また、得られた AUC_t および C_{max} について試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間を Table 5 に示した。

試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、 AUC_t では $\log(0.97) \sim \log(1.25)$ 、 C_{max} では $\log(1.02) \sim \log(1.24)$ であり、いずれも同等性試験ガイドラインで要求される $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

3. 安全性

本治験において有害事象は認められなかった。

また、死亡、その他の重篤な有害事象が認められなかったことから、安全性に問題はないと判断された。

III. 考察

健康成人男子 18 名を対象とし、アゼルニジピン錠 8mg 「TCK」とカルブロック®錠 8mg を 2 剤 2 期のクロスオーバー法で経口投与し、経時的な血漿中濃度から求めた AUC_t および C_{max} について両製剤のバイオアベイラビリティを比較し、生物学的同等性を検証した。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤の平均値の差の 90%信頼区間は、同等性試験ガイドラインにて規定されている $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であったことより、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

Fig 1 平均血漿中濃度推移

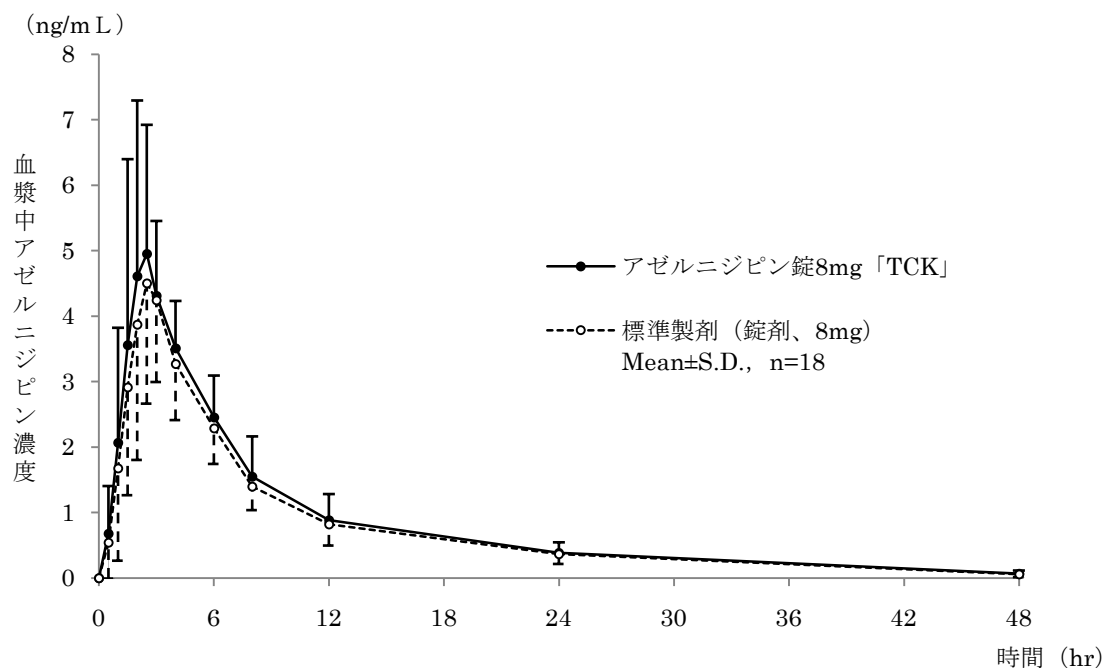


Table 2 アゼルニジピン錠 8mg 「TCK」 および標準製剤の平均血漿中濃度

薬剤名		血漿中濃度 (ng/mL)											
		0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	12	24	48
アゼルニジピン錠 8mg 「TCK」	平均値	0.683	2.069	3.562	4.610	4.954	4.315	3.512	2.456	1.553	0.888	0.388	0.070
	±S.D.	0.724	1.755	2.837	2.685	1.969	1.140	0.722	0.638	0.612	0.396	0.160	0.047
標準製剤 (錠剤、8mg)	平均値	0.543	1.678	2.915	3.872	4.502	4.243	3.272	2.288	1.402	0.825	0.367	0.061
	±S.D.	0.550	1.411	1.648	2.067	1.837	1.247	0.858	0.543	0.363	0.327	0.150	0.045

(n=18)

Fig 2 各被験者における血漿中濃度推移（試験製剤先行群）

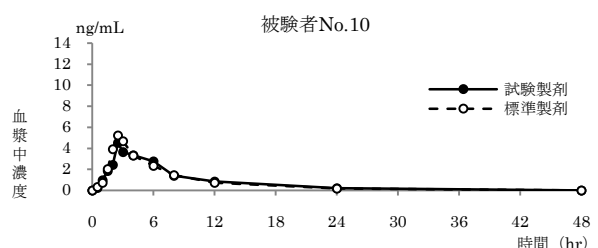
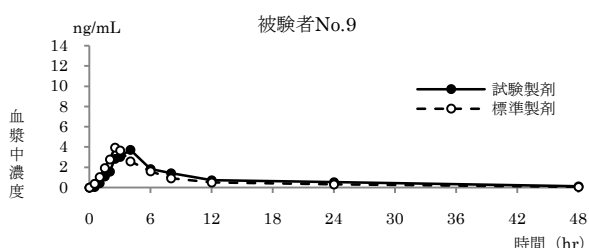
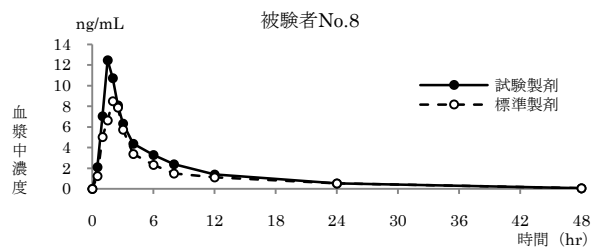
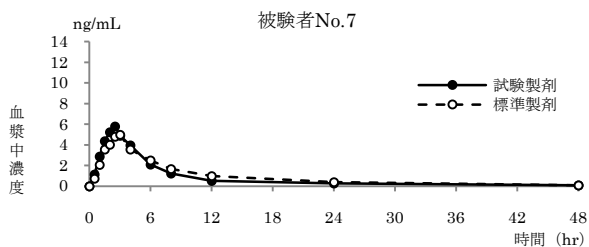
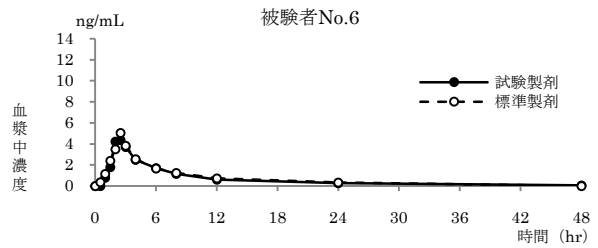
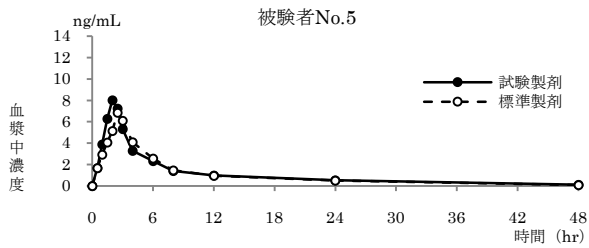
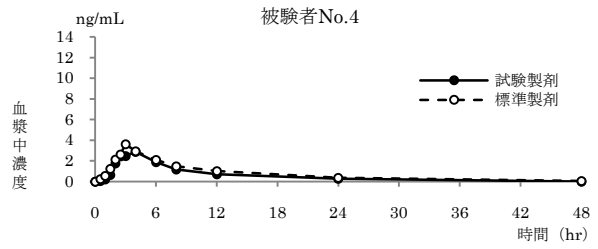
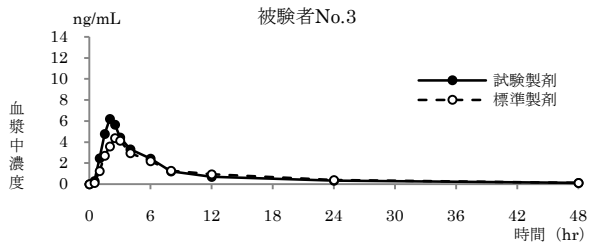
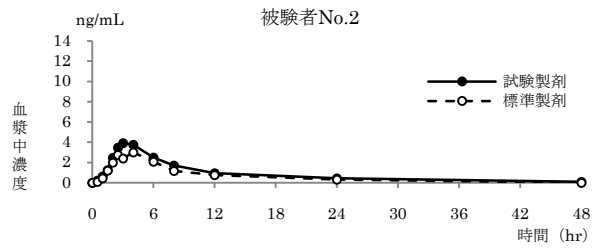
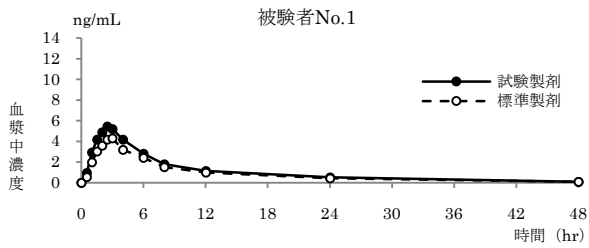


Fig 3 各被験者における血漿中濃度推移（標準製剤先行群）

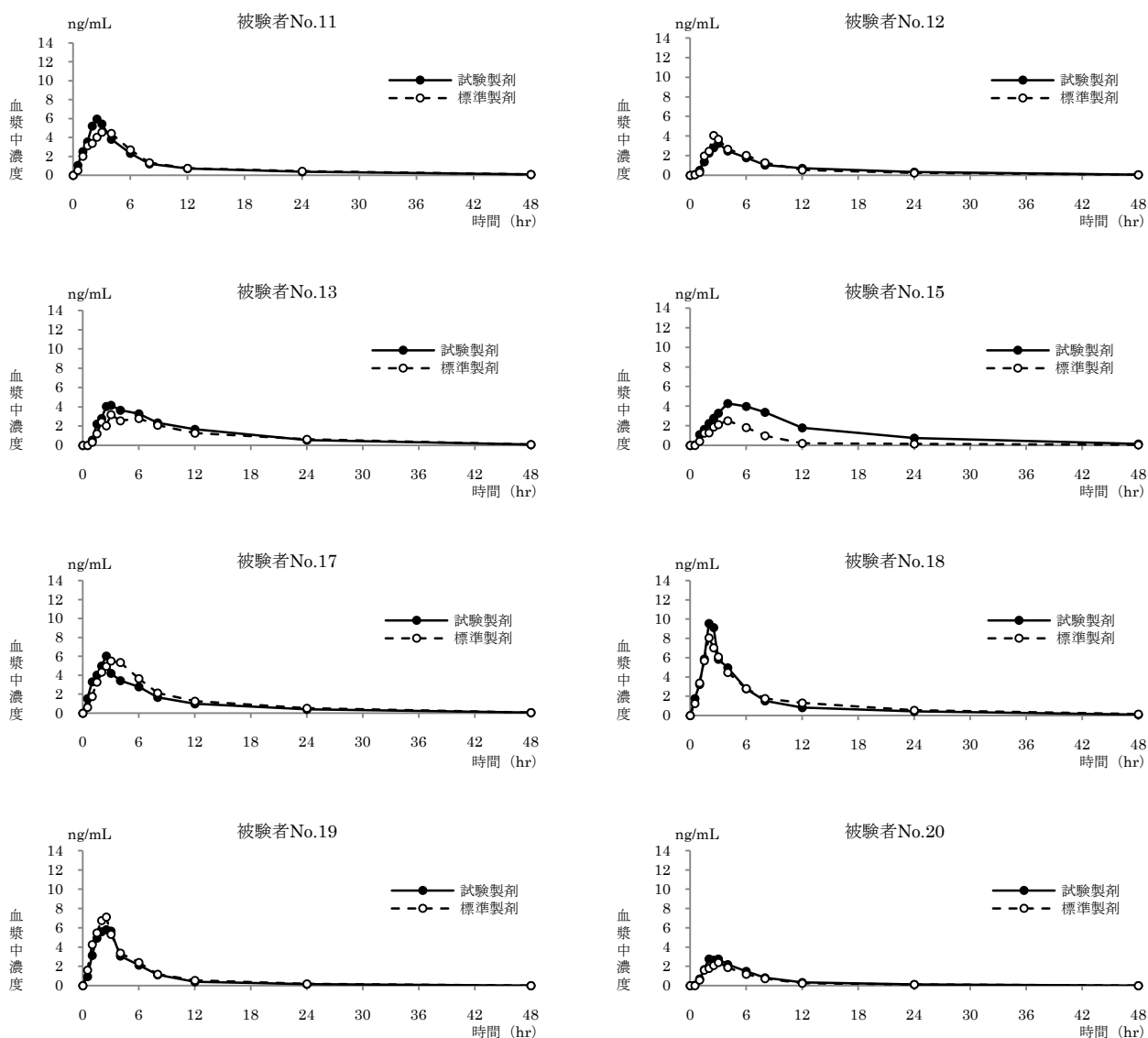


Table 3 アゼルニジピン錠 8mg 「TCK」と標準製剤のAUC_t、C_{max}、T_{max}およびT_{1/2}

薬剤名	AUC _t (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アゼルニジピン錠 8mg 「TCK」	40.94 ± 12.25	5.52 ± 2.46	2.67 ± 0.73	9.82 ± 2.49
標準製剤 (錠剤、8mg)	37.56 ± 11.17	4.85 ± 1.79	2.81 ± 0.55	9.87 ± 3.45

(平均値 ± S.D., n = 18)

Table 4 分散分析の結果

パラメータ	変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
AUC _t	被験者間変動					
	群	1	0.002601	0.002601	0.0827	0.7774
	個体間変動	16	0.503262	0.031454	3.4236	0.0093
	被験者内変動					
	薬剤	1	0.014700	0.014700	1.6000	0.2240
	時期	1	0.001977	0.001977	0.2152	0.6490
	個体内変動	16	0.146998	0.009187	—	—
C _{max}	被験者間変動					
	群	1	0.014218	0.014218	0.269	0.6111
	個体間変動	16	0.845659	0.052854	10.1741	0.0000
	被験者内変動					
	薬剤	1	0.021848	0.021848	4.2057	0.0570
	時期	1	0.000498	0.000498	0.0959	0.7608
	個体内変動	16	0.083119	0.005195	—	—

Table 5 アゼルニジピン錠 8mg 「TCK」と標準剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間

項目	AUC _t	C _{max}
試験剤と標準剤の 対数値の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.97)~log(1.25)	log(1.02)~log(1.24)

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について：別紙（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）
- 2) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説．医薬品研究 13：1106-1119, 1982
- 3) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説—統計解析 その 2—．医薬品研究 13：1267-1271, 1982
- 4) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説—統計解析 その 3—．医薬品研究 15：123-133, 1984