アマルエット®配合錠2番「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

アムロジピンベシル酸塩は、作用持続時間の長いジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬であり、ジヒドロピリジン受容体と高い親和性を示す。作用機序の発現は緩徐かつ持続的であり、1 日 1 回の投与により、24 時間にわたり降圧作用と抗狭心症効果を示すことが明らかにされている。

また、アトルバスタチンカルシウム水和物は、肝細胞内コレステロール生合成経路において律速酵素の一つである HMG-CoA（3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA）還元酵素を阻害することにより血清総コレステロールを著明に低下させる HMG-CoA 還元酵素阻害剤の高脂血症治療剤である。

今回、有効成分としてアムロジピンベシル酸塩およびアトルバスタチンカルシウム水和物を含有するアマルエット®配合錠 2 番「TCK」とカデュエット®配合錠 2 番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、血漿中のアムロジピンおよびアトルバスタチンの濃度推移から両製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

試験製剤としてアマルエット®配合錠 2 番「TCK」（辰巳化学株式会社）（以下、「試験製剤」という）を、標準製剤としてカデュエット®配合錠 2 番 [redacted]（以下、「標準製剤」という）を用いた。

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 24 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 21 日間とした。また被験者 24 名は 12 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（アムロジピンベシル酸塩をアムロジピンとして 2.5 mg、アトルバスタチンカルシウム水和物をアトルバスタチンとして 10 mg）を水 150 mL と共に服用した。なお投与前 10 時間以上は絶食とした。

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 0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、6、7、8、10、12、24、36、48 および 72 時間の計 19 回（内訳　アムロジピン：投与前、投与後 2、4、6、7、8、10、12、24、36、48 および 72 時間、アトルバスタチン：投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24 および 36 時間）行った。採血については、ヘパリンナトリウム加真空採血管により各採血時間に 2 mL を採血し、冷却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

アムロジピンおよびアトルバスタチンを測定対象として液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリーにより測定した。

なお、定量限界（アムロジピン：0.100 ng/mL、アトルバスタチン：0.050 ng/mL）未満の測定値は「0」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、アムロジピンおよびアトルバスタチンそれぞれの AUC_t および C_{max} を用いた。AUC_t は台形法により、C_{max} は血漿中アムロジピンおよびアトルバスタチ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。

Table1　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	33	19.7	標準製剤 1 錠	21 日間	試験製剤 1 錠
2	34	21.5			
3	21	20.7			
4	27	22.7			
5	24	20.4			
6	25	24.1			
7	27	21.8			
8	27	20.4			
9	25	20.5			
10	31	23.7			
11	36	22.2			
12	34	20.7			

被験者	年齢（歳）	BMI	投与スケジュール		
			Ⅰ期	休薬期間	Ⅱ期
13	24	24.3	試験製剤 1錠	21日間	標準製剤 1錠
14	32	20.0			
15	31	22.8			
16	38	19.2			
17	39	21.5			
18	25	20.8			
19	32	23.4			
20	30	20.3			
21	37	21.1			
22	27	20.6			
23	27	20.3			
24	35	21.0			

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アムロジピン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。

また、試験製剤と標準製剤投与後のアトルバスタチンの平均血漿中濃度の時間的推移を Fig 4 および Table 4 に、各被験者における血漿中濃度推移を Fig 5 および Fig 6 に、薬物動態パラメータについては Table 5 に示した。

両製剤とも投与後血漿中アムロジピン濃度が上昇し、試験製剤で 7.8±1.7 時間、標準製剤で 7.8±1.2 時間に T_{max} に達した。また、C_{max} は試験製剤で 1.6230±0.3935 ng/mL、標準製剤で 1.6815±0.4156 ng/mL であった。AUC_t は試験製剤で 58.47±14.76 ng･hr/mL、標準製剤で 61.60±16.12 ng･hr/mL であった。

また、アトルバスタチンにおいても、両製剤とも投与後血漿中アトルバスタチン濃度が上昇し、試験製剤で 1.000±1.118 時間、標準製剤で 1.375±1.238 時間に T_{max} に達した。また、C_{max} は試験製剤で 5.6267±2.8216 ng/mL、標準製剤で 4.8213±1.9969 ng/mL であった。AUC_t は試験製剤で 37.70±13.53 ng･hr/mL、標準製剤で 37.27±11.38 ng･hr/mL であった。

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 6 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 7 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、アムロジピンでは AUC_t は log(0.90)～log(1.00)、C_{max} は log(0.92)～log(1.01)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)～log(1.25)の範囲内であった。アトルバスタチンでは AUC_t は log(0.93)～log(1.05)、C_{max} は log(0.93)～log(1.33)であり、C_{max} において同等性試験ガイドラインで要求される log(0.80)～log(1.25)の範囲を満たさなかった。しかし、総被験者数 20 例（1 群 10 例）以上であり、かつ両製剤の溶出挙動が類似していることから信頼区間法の判定基準を満たさない C_{max} について平均値法の判定を行ったところ、平均値の差は log(1.1147)であり、有効筋を考慮すると log(0.90)～log(1.11)の範囲内であり、判定基準を満たしていると判断した。

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も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 24 名を対象とし、アマルエット®配合錠 2 番「TCK」とカデュエット®配合錠 2 番を 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、アトルバスタチンの C_{max} を除き同等性試験ガイドラインにて規定されている log(0.80)～log(1.25)の範囲内であったこと、範囲外であったアトルバスタチンの C_{max} についても、平均値の差が log(0.90)～log(1.11)の範囲内であったことから、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

Fig 1　アムロジピンの平均血漿中濃度推移

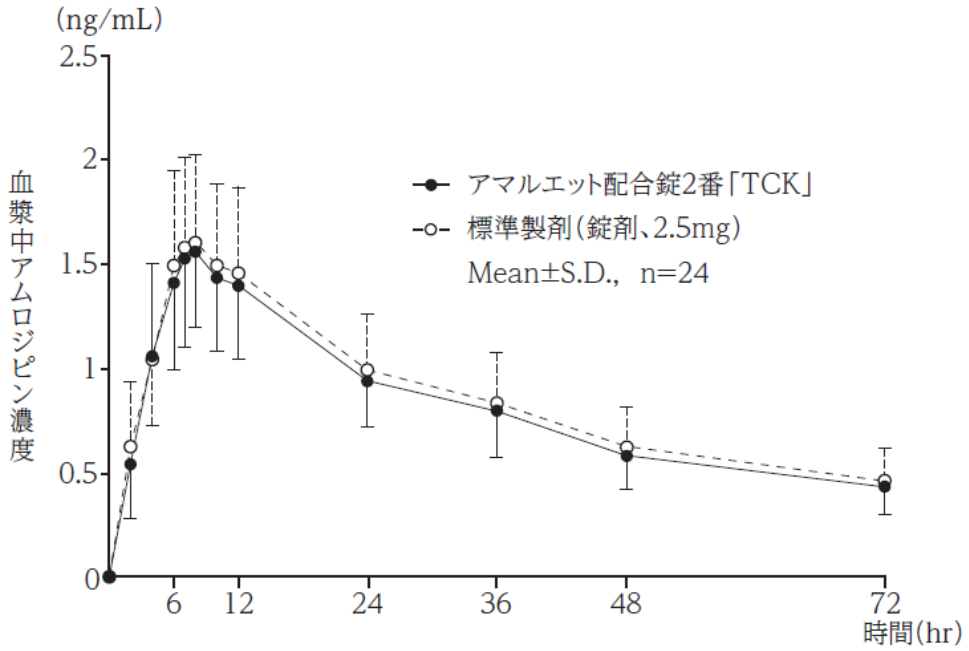


Table 2　アマルエット®配合錠２番「TCK」および標準製剤の平均血漿中濃度【アムロジピン】

薬剤名		血漿中濃度（ng/mL）										
		2	4	6	7	8	10	12	24	36	48	72
アマルエット®	平均値	0.5406	1.0600	1.4083	1.5211	1.5591	1.4338	1.3989	0.9413	0.7993	0.5850	0.4350
配合錠２番「TCK」	±S.D.	0.2569	0.4423	0.4096	0.4191	0.3631	0.3490	0.3555	0.2251	0.2190	0.1614	0.1355
標準製剤	平均値	0.6276	1.0451	1.4882	1.5778	1.6066	1.4971	1.4558	0.9947	0.8363	0.6289	0.4627
(錠剤、2.5mg)	±S.D.	0.3089	0.3190	0.4606	0.4301	0.4186	0.3877	0.4130	0.2670	0.2409	0.1883	0.1553

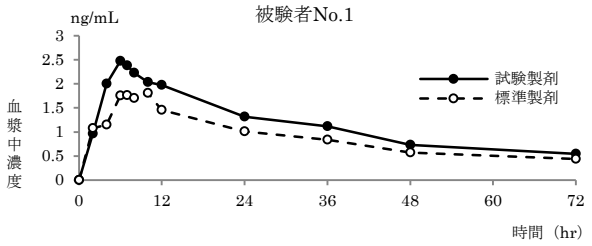
（n＝24）

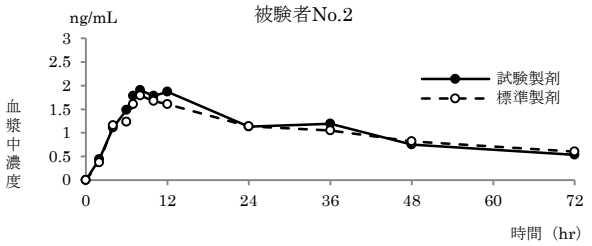
Table 3　アマルエット®配合錠２番「TCK」と標準製剤の AUC_t、C_{max}、T_{max}および $T_{1/2}$【アムロジピン】

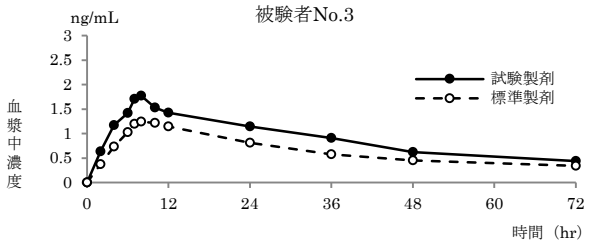
薬剤名	AUC_t (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
アマルエット® 配合錠２番「TCK」	58.47±14.76	1.6230±0.3935	7.8±1.7	41.39±10.15
標準製剤 (錠剤、2.5mg)	61.60±16.12	1.6815±0.4156	7.8±1.2	41.10±8.35

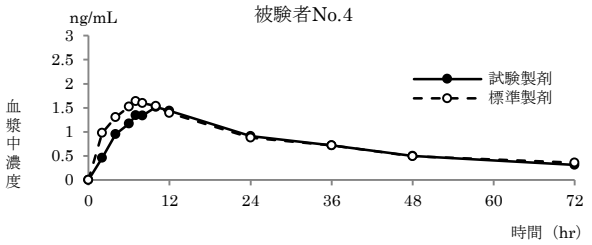
（平均値±S.D.，n＝24）

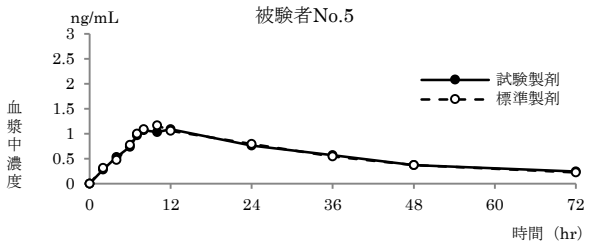
Fig 2　各被験者における血漿中濃度推移（標準製剤先行群）【アムロジピン】

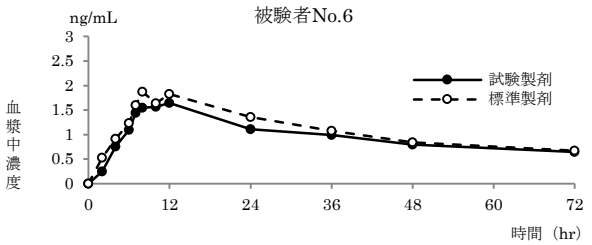


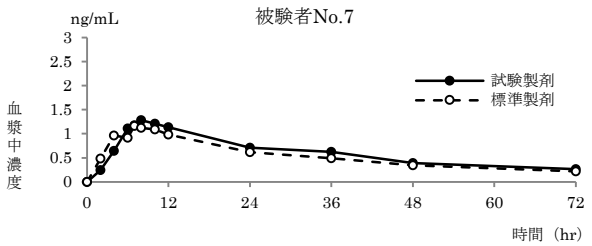


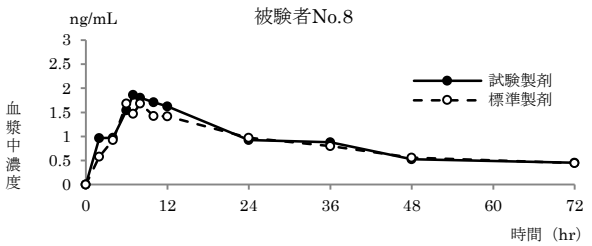


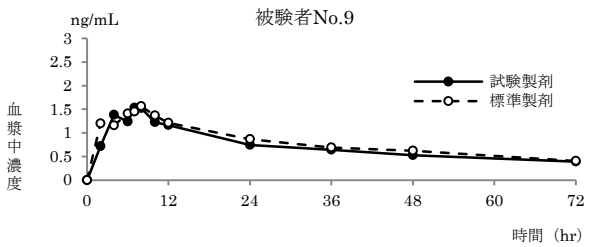


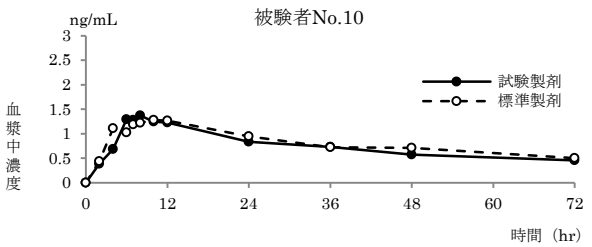


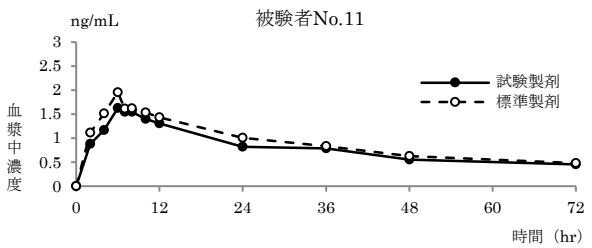












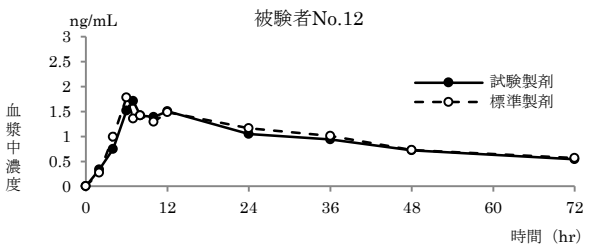
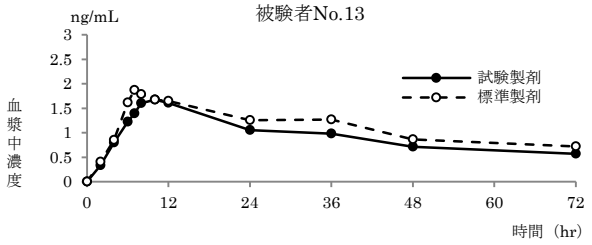
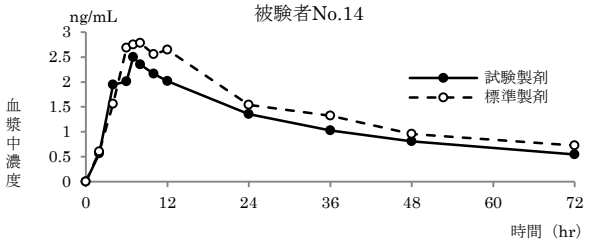
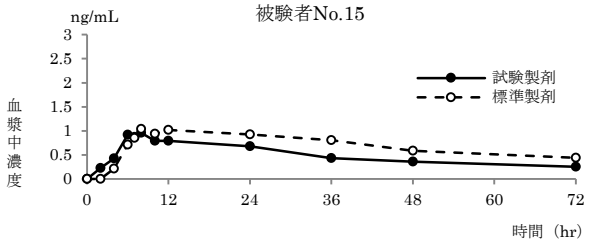
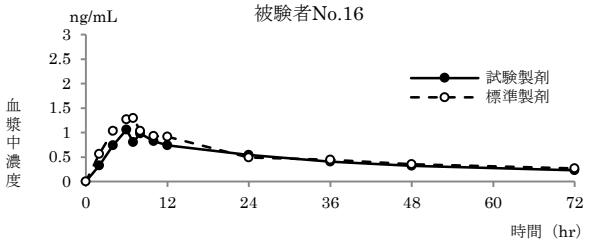


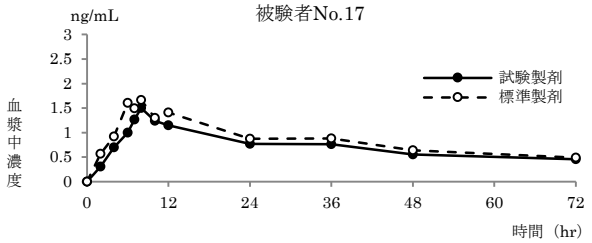
Fig 3　各被験者における血漿中濃度推移（試験製剤先行群）【アムロジピン】

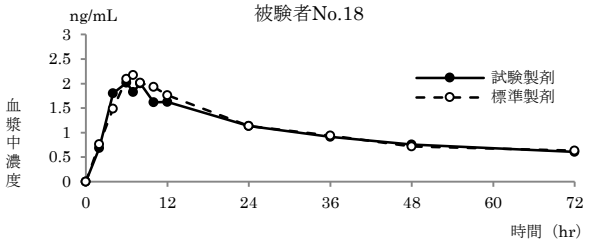


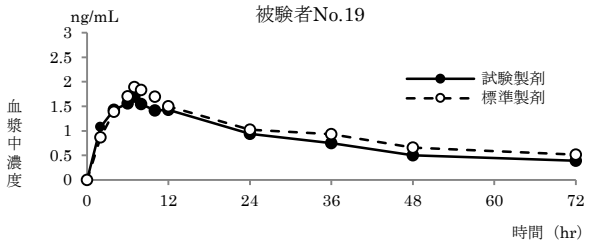


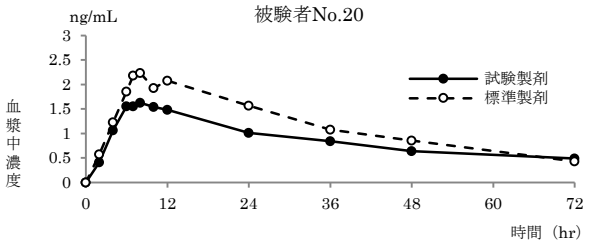


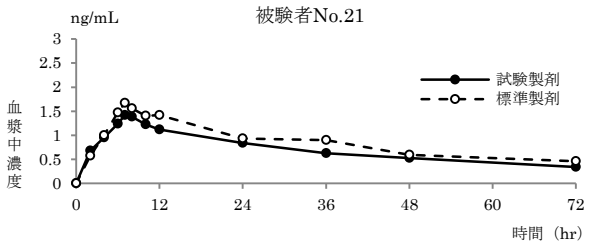


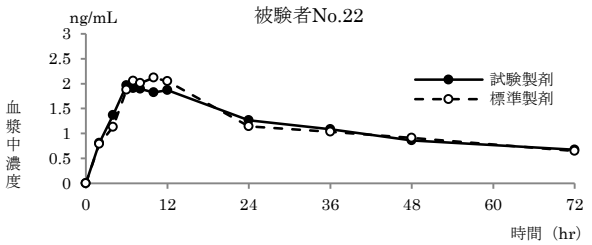


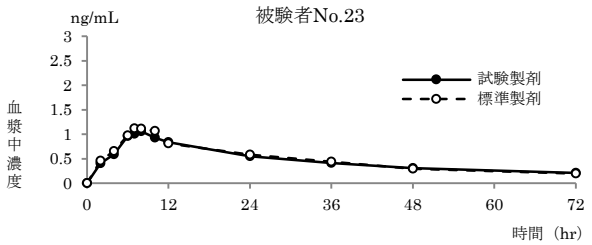












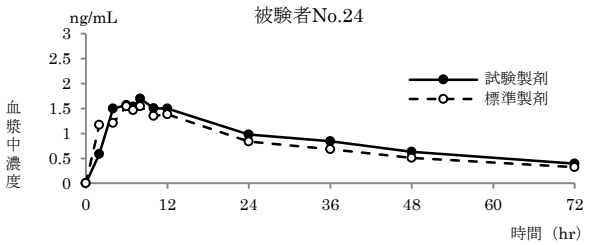


Fig 4　アトルバスタチンの平均血漿中濃度推移

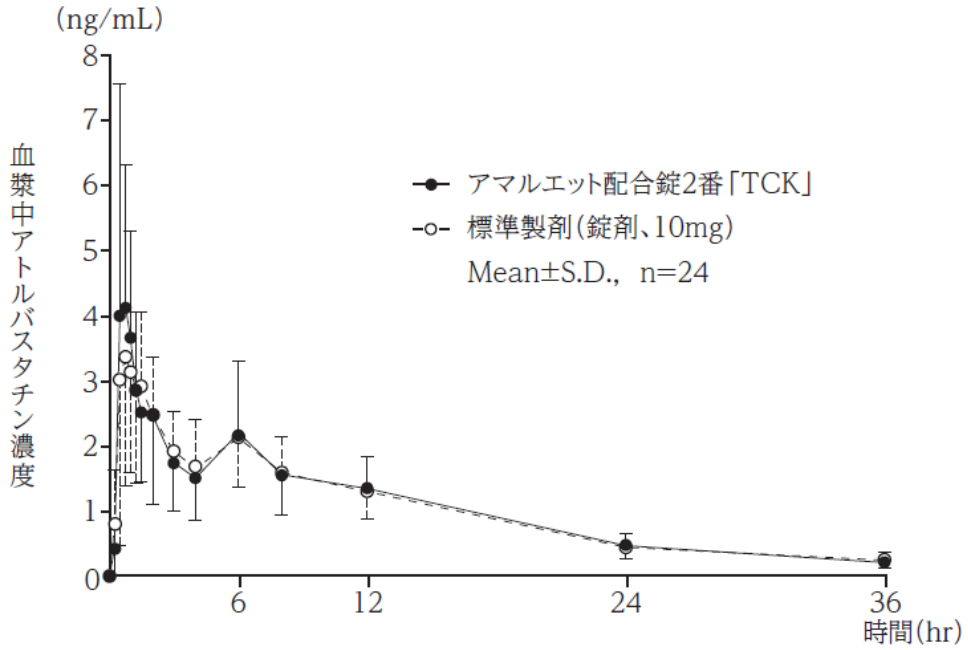


Table 4　アマルエット®配合錠２番「TCK」および標準製剤の平均血漿中濃度【アトルバスタチン】

薬剤名		血漿中濃度（ng/mL）								
		0.25	0.5	0.75	1	1.25	1.5	2	3	4
アマルエット®	平均値	0.4277	4.0126	4.1256	3.6742	2.8772	2.5263	2.4607	1.7592	1.5271
配合錠２番「TCK」	±S.D.	0.4308	3.5306	2.1918	1.6334	1.1838	1.0690	1.3370	0.7419	0.6642
標準製剤	平均値	0.8088	3.0190	3.3656	3.1367	2.8662	2.9219	2.4721	1.9167	1.6695
(錠剤、10mg)	±S.D.	0.8395	2.5350	1.9514	1.5362	1.4184	1.1580	0.9082	0.6258	0.7488

血漿中濃度（ng/mL）				
6	8	12	24	36
2.2055	1.5783	1.3510	0.4736	0.2403
1.0944	0.6295	0.4988	0.1871	0.0991
2.1409	1.5964	1.3145	0.4567	0.2554
0.7626	0.5521	0.4404	0.1691	0.1039

（n＝24）

Table 5　アマルエット®配合錠２番「TCK」と標準製剤の AUC_t、C_{max}、T_{max}および $T_{1/2}$【アトルバスタチン】

薬剤名	AUC_t (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
アマルエット® 配合錠２番「TCK」	37.70±13.53	5.6267±2.8216	1.000±1.118	9.79±1.55
標準製剤 (錠剤、10mg)	37.27±11.38	4.8213±1.9969	1.375±1.238	10.05±1.84

（平均値±S.D.，n＝24）

Fig 5　各被験者における血漿中濃度推移（標準製剤先行群）【アトルバスタチン】

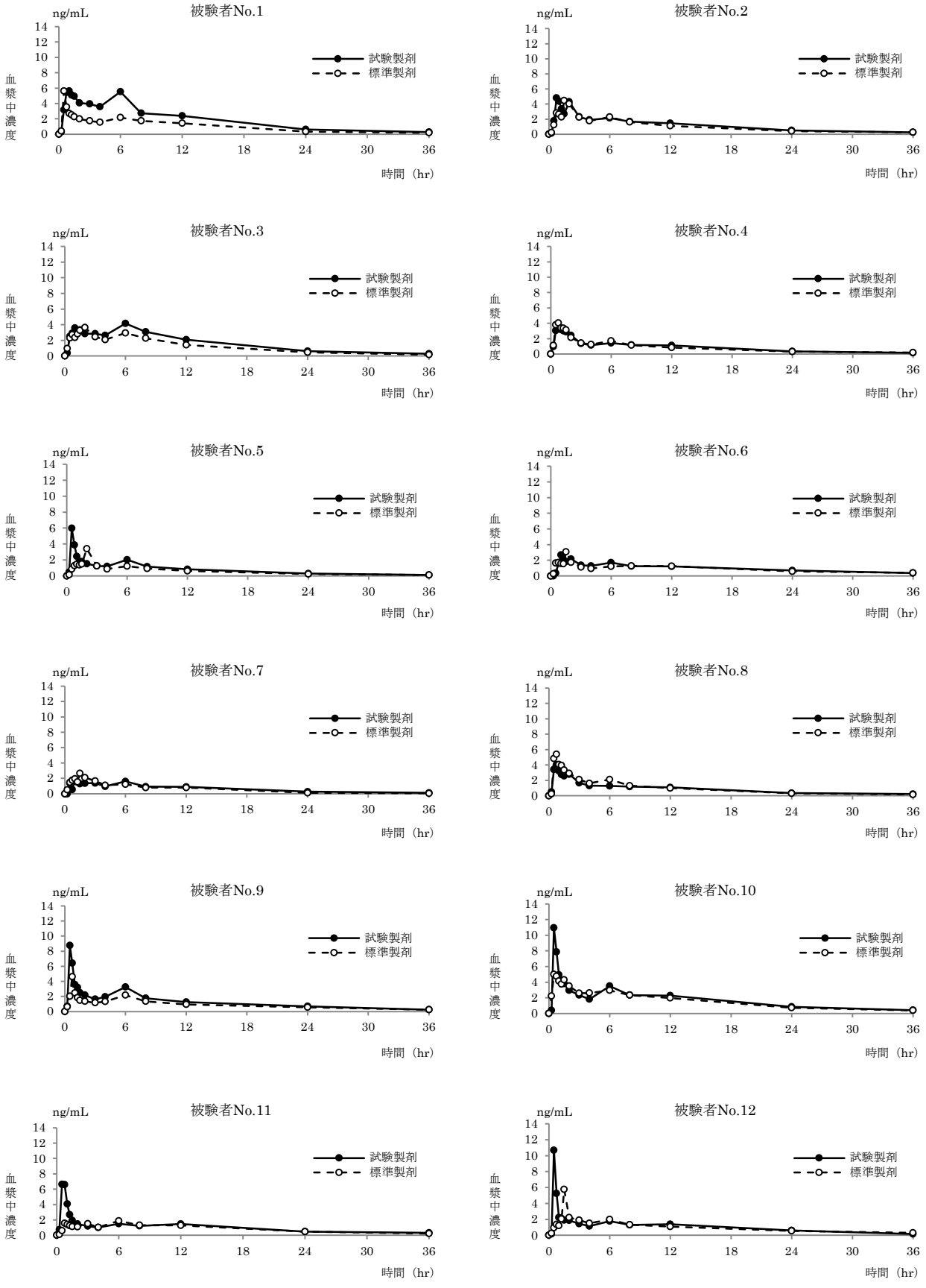
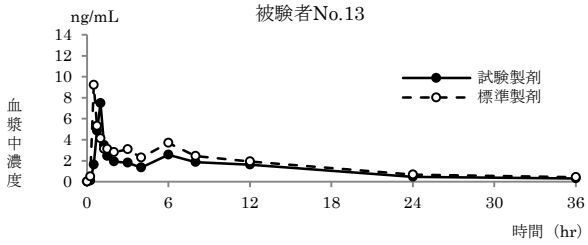
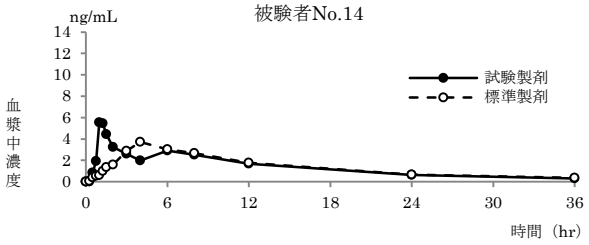
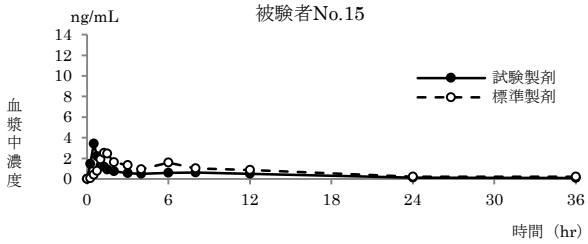
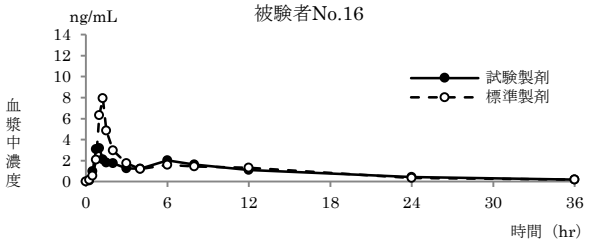


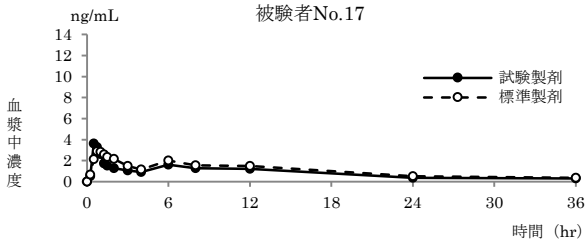
Fig 6　各被験者における血漿中濃度推移（試験製剤先行群）【アトルバスタチン】

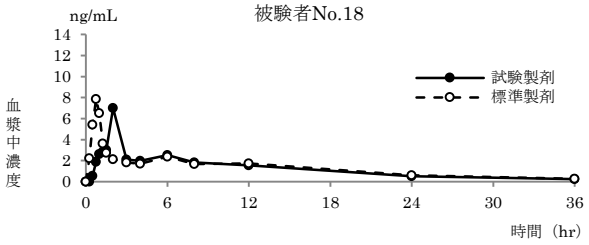


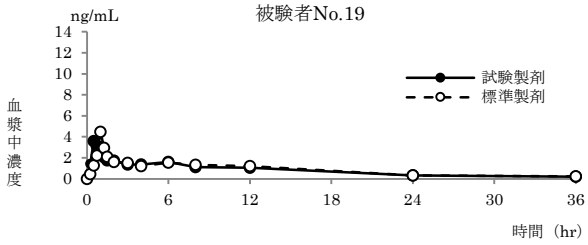


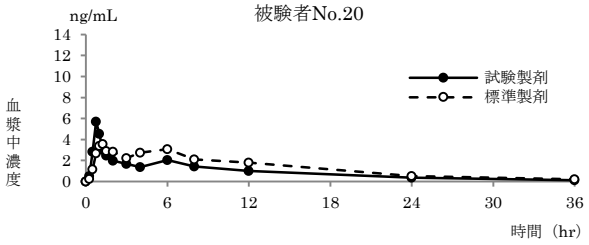


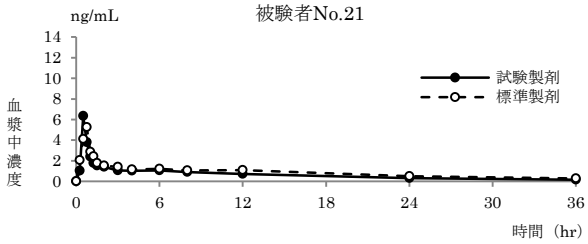


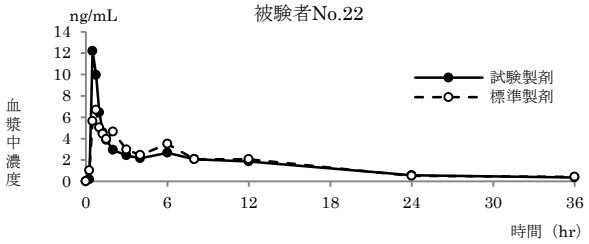


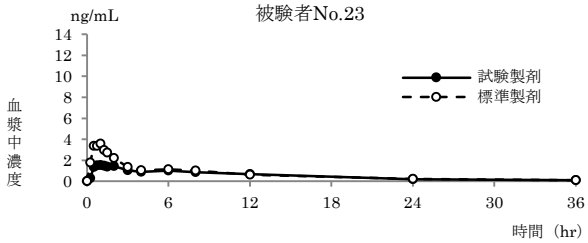












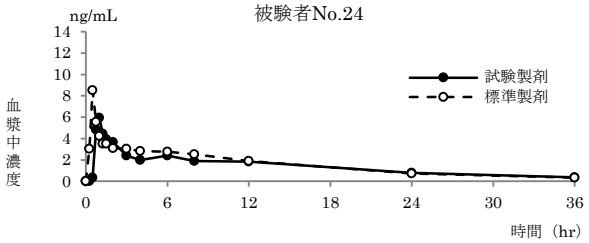


Table 6　分散分析の結果

パラメータ		変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
アムロジピン	AUC_t	被験者間変動					
		群又は持込効果	1	0.000168	0.000168	0.0062	0.9379
		被験者／群	22	0.593324	0.026969	14.7729	0.0000
		被験者内変動					
		薬剤	1	0.005922	0.005922	3.2439	0.0854
		時期	1	0.012885	0.012885	7.0581	0.0144
		残差	22	0.040163	0.001826		
	C_{max}	被験者間変動					
		群又は持込効果	1	0.001563	0.001563	0.0716	0.7915
		被験者／群	22	0.480160	0.021825	12.7561	0.0000
		被験者内変動					
		薬剤	1	0.002740	0.002740	1.6015	0.2189
		時期	1	0.012269	0.012269	7.1707	0.0137
		残差	22	0.037642	0.001711		
アトルバスタチン	AUC_t	被験者間変動					
		群又は持込効果	1	0.000019	0.000019	0.0005	0.9830
		被験者／群	22	0.912238	0.041465	14.9538	0.0000
		被験者内変動					
		薬剤	1	0.000193	0.000193	0.0696	0.7944
		時期	1	0.073499	0.073499	26.5062	0.0000
		残差	22	0.061004	0.002773		
	C_{max}	被験者間変動					
		群又は持込効果	1	0.022813	0.022813	0.3672	0.5507
		被験者／群	22	1.366899	0.062132	2.6062	0.0146
		被験者内変動					
		薬剤	1	0.026680	0.026680	1.1191	0.3016
		時期	1	0.049919	0.049919	2.0939	0.1620
		残差	22	0.524479	0.023840		

Table 7　アマルエット®配合錠 2 番「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間

項目		AUC_t	C_{max}
試験製剤と標準製剤の	アムロジピン	log(0.90)～log(1.00)	log(0.92)～log(1.01)
対数値の平均値の差の 90%信頼区間	アトルバスタチン	log(0.93)～log(1.05)	log(0.93)～log(1.33)

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 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 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