

# アムロジピンOD錠 10mg「NS」の生物学的同等性に関する資料

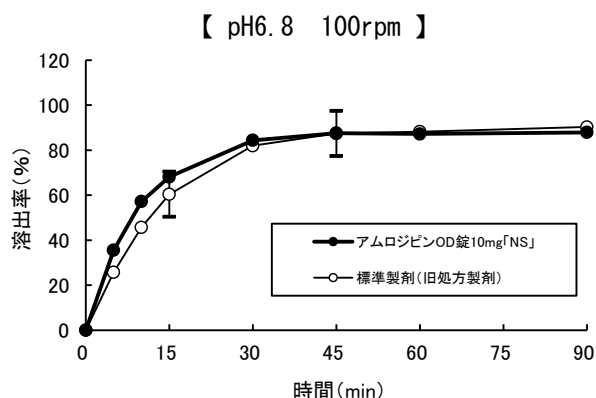
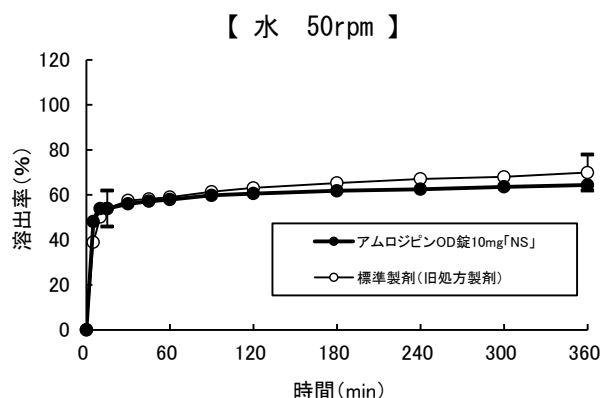
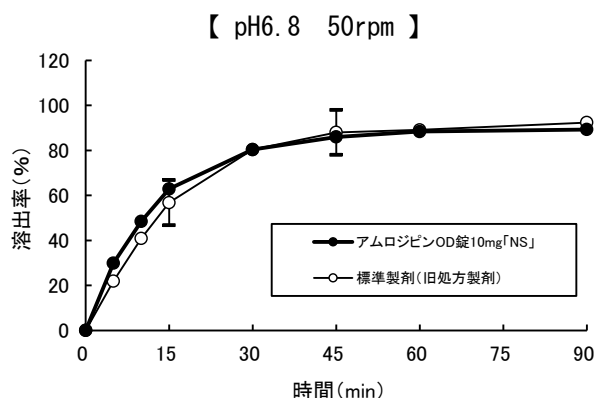
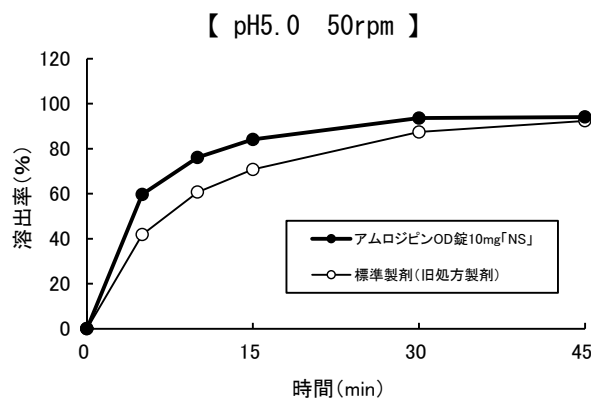
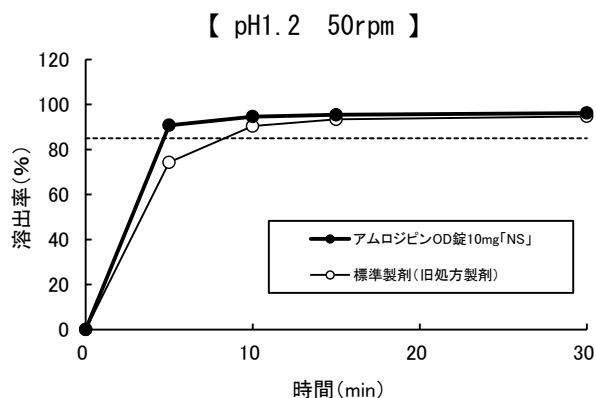
日新製薬株式会社

## 1. 処方変更前後の生物学的同等性（溶出挙動の同等性）


アムロジピンOD錠 10mg「NS」（日新製薬）について、「経口固形剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」の第3章「製剤の処方変更水準と要求される試験」の「2. 要求される試験」のC水準に従い、旧処方製剤を標準製剤として溶出試験を行った。なお、旧処方製剤は、ヒトを対象とした生物学的同等性試験（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」）より標準製剤〔錠剤（OD錠）、アムロジピンとして10mg〕との同等性が確認されている。

結果は以下のとおりであり、平均溶出率及び個々の溶出率ともにガイドラインの基準を全て満たし溶出挙動が同等と判断されたため、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

(1) 平均溶出率：全ての試験条件において、平均溶出率の判定は基準に適合していた。



回転数	試験液	平均溶出率の判定
パドル法 50rpm	pH1.2	15分以内に平均85%以上溶出した。
	pH5.0	f2関数の値が50以上だった。
	pH6.8	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±10%の範囲にあった。
	水	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±8%の範囲にあった。
パドル法 100rpm	pH6.8	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±10%の範囲にあった。

※判定ポイントにおける標準製剤の平均溶出率の±8%又は±10%の範囲を  で示す。

(2) 個々の溶出率：最終比較時点におけるアムロジピン OD 錠 10mg 「NS」の個々の溶出率は、いずれもアムロジピン OD 錠 10mg 「NS」の平均溶出率±12%又は±15%の範囲を超えるものはなかった。

回転数	試験液	個々の溶出率の判定
パドル法 50rpm	pH1.2	試験製剤の個々の溶出率は、最終比較時点において、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。
	pH5.0	
	pH6.8	
	水	試験製剤の個々の溶出率は、最終比較時点において、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものはなかった。
パドル法 100rpm	pH6.8	試験製剤の個々の溶出率は、最終比較時点において、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。

## 2. 血漿中濃度比較試験

アムロジピン OD 錠 10mg 「NS」は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出試験にて生物学的同等性を検証した結果、旧処方製剤と生物学的に同等とみなされた。

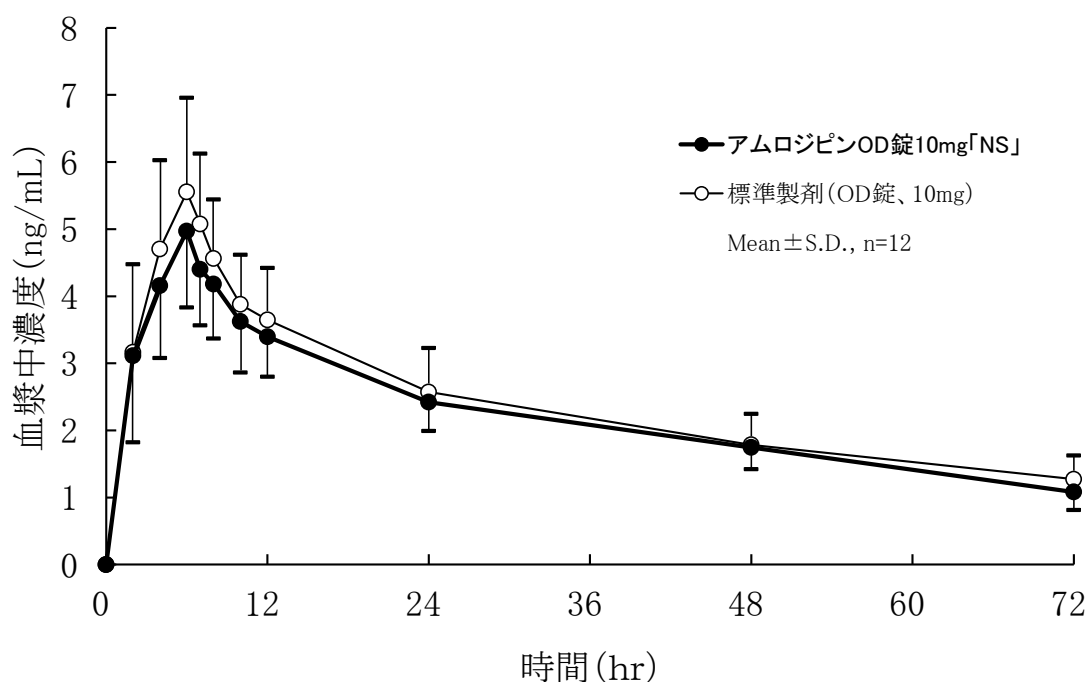
よって、血漿中濃度比較試験については、旧処方製剤の結果を示す。

### 2-1. 水で服用

健康成人男子 12 名に、アムロジピン OD 錠 10mg 「NS」及び標準製剤 (OD 錠、10mg) を、それぞれ 1 錠 (アムロジピンとして 10mg) 絶食時単回経口投与 (水 150mL で服用) し、14 日間の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中濃度を比較検討した。

その結果、アムロジピンベシル酸塩の血漿中未変化体濃度推移は以下に示したとおりで、最高血漿中濃度到達時間  $T_{max}$  はアムロジピン OD 錠 10mg 「NS」が 5.8 時間、標準製剤が 6.3 時間で、最高血漿中濃度  $C_{max}$  はそれぞれ 5.15ng/mL、5.67ng/mL、消失半減期  $T_{1/2}$  はそれぞれ 41.5 時間、51.9 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0~72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積  $AUC_{0-72}$  は  $\log(0.8669) \sim \log(1.0221)$ 、 $C_{max}$  は  $\log(0.8080) \sim \log(1.0357)$  であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。



薬剤名	血漿中濃度 (ng/mL)												$AUC_{0-72}$ (ng·hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
	0 hr	2 hr	4 hr	6 hr	7 hr	8 hr	10 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr					
アムロジピンOD錠10mg「NS」	0.000	3.112	4.157	4.971	4.400	4.181	3.623	3.397	2.421	1.745	1.081	162.12	5.15	5.8	41.5	
±S.D.	-	1.290	1.079	1.139	0.837	0.815	0.763	0.599	0.433	0.323	0.271	28.83	1.06	0.9	7.2	
標準製剤 (OD錠、10mg)	0.000	3.165	4.703	5.553	5.076	4.563	3.877	3.647	2.571	1.784	1.272	173.64	5.67	6.3	51.9	
±S.D.	-	1.311	1.324	1.403	1.047	0.877	0.740	0.772	0.656	0.459	0.354	38.36	1.34	0.9	33.9	

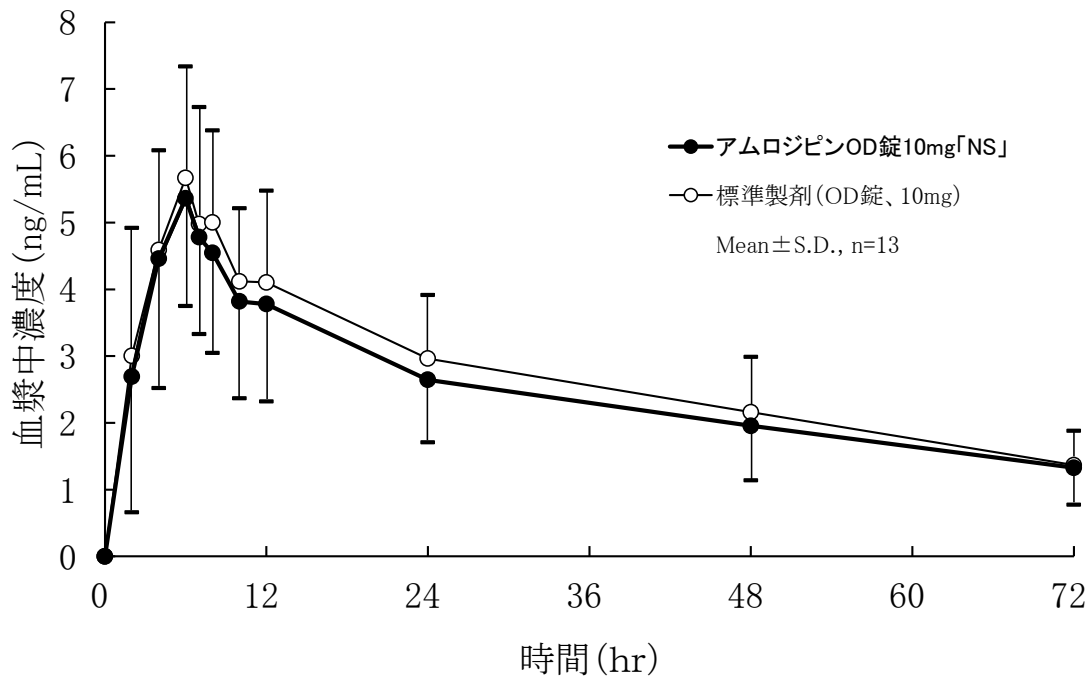
(n=12)

## 2-2. 水なしで服用

健康成人男子 13 名に、アムロジピン OD 錠 10mg 「NS」及び標準製剤（OD 錠、10mg）を、それぞれ 1 錠（アムロジピンとして 10mg）絶食時単回経口投与（水なしで服用）し、14 日間の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中濃度を比較検討した。

その結果、アムロジピンベシル酸塩の血漿中未変化体濃度推移は以下に示したとおりで、最高血漿中濃度到達時間  $T_{max}$  はアムロジピン OD 錠 10mg 「NS」が 5.9 時間、標準製剤が 6.3 時間で、最高血漿中濃度  $C_{max}$  はそれぞれ 5.51ng/mL、5.84ng/mL、消失半減期  $T_{1/2}$  はそれぞれ 47.0 時間、41.7 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0~72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積  $AUC_{0-72}$  は  $\log(0.8236) \sim \log(0.9987)$ 、 $C_{max}$  は  $\log(0.8521) \sim \log(1.0478)$  であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。



薬剤名	血漿中濃度 (ng/mL)												$AUC_{0-72}$ (ng·hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
	0 hr	2 hr	4 hr	6 hr	7 hr	8 hr	10 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr					
アムロジピンOD錠10mg「NS」	0.000	2.691	4.458	5.363	4.781	4.544	3.819	3.779	2.645	1.956	1.328	178.54	5.51	5.9	47.0	
±S.D.	-	2.031	1.940	1.614	1.451	1.498	1.453	1.458	0.939	0.819	0.554	67.33	1.70	1.0	15.8	
標準製剤(OD錠、10mg)	0.000	3.001	4.589	5.670	4.976	5.002	4.119	4.104	2.962	2.160	1.367	194.70	5.84	6.3	41.7	
±S.D.	-	1.917	1.492	1.667	1.752	1.378	1.095	1.374	0.952	0.826	0.511	64.34	1.65	0.6	6.5	

(n=13)

## 2-3. 血漿中濃度比較試験の結果

水で服用、水なしで服用ともにガイドラインの基準を満たしていた。よって、アムロジピン OD 錠 10mg 「NS」と標準製剤（OD 錠、10mg）は生物学的に同等であり、臨床の間においても同等の効果が期待できると判断した。

2015 年 9 月改訂