

アムバロ配合錠「FFP」の 生物学的同等性に関する資料

1. 溶出挙動の類似性	2
2. 試験成績概要	4
(1)有効性(生物学的同等性)の評価	4
(2)安全性の評価	5
3. まとめ	6

共創未来ファーマ株式会社

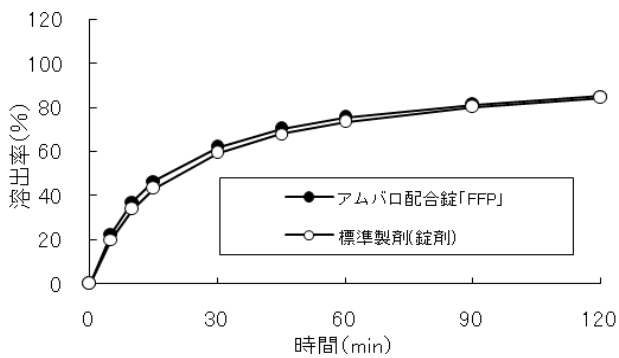
アムバロ配合錠「FFP」の生物学的同等性に関する資料

1. 溶出挙動の類似性

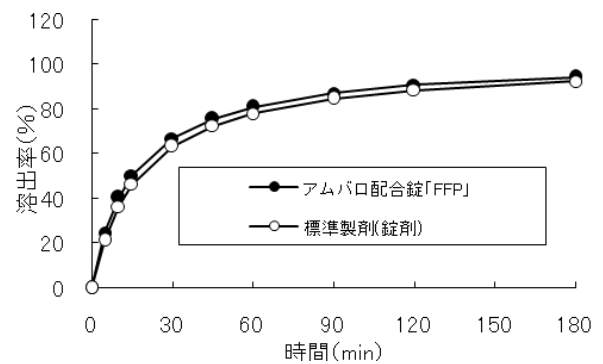
アムバロ配合錠「FFP」（共創未来ファーマ）及び標準製剤（バルサルタン 80mg/アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして 5mg）配合錠）のヒトでの生物学的同等性試験に先立ち、溶出挙動により両製剤の類似性を推察した。その結果、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発第 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日一部改正）に従い判定する時、いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。

(1) バルサルタンの溶出挙動の類似性

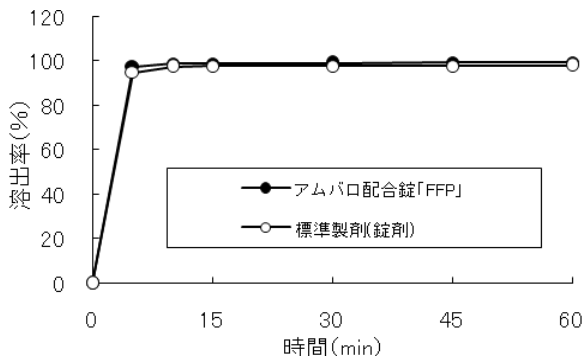
【 pH1.2 50rpm 】



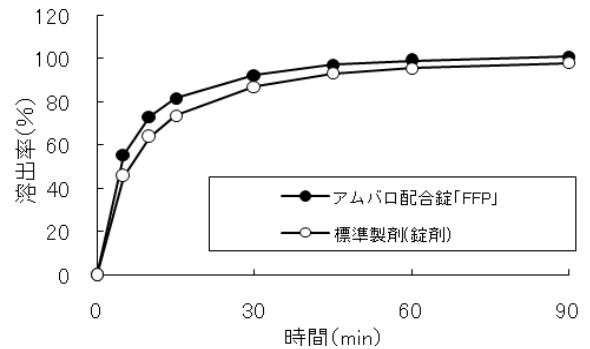
【 pH3.0 50rpm 】



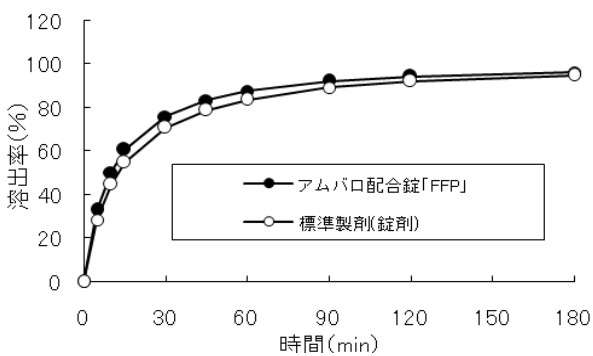
【 pH6.8 50rpm 】



【 水 50rpm 】



【 pH3.0 100rpm 】

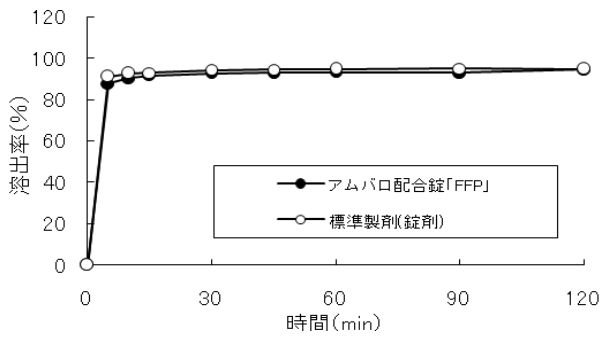


rpm	試験液	平均溶出率	判定
50	pH1.2	試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲であった。	適
	pH3.0	試験製剤の平均溶出率が、標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲内であった。	適
	pH6.8	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出した。	適
	水	試験製剤の平均溶出率が、標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲内であった。	適
100	pH3.0	試験製剤の平均溶出率が、標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲内であった。	適

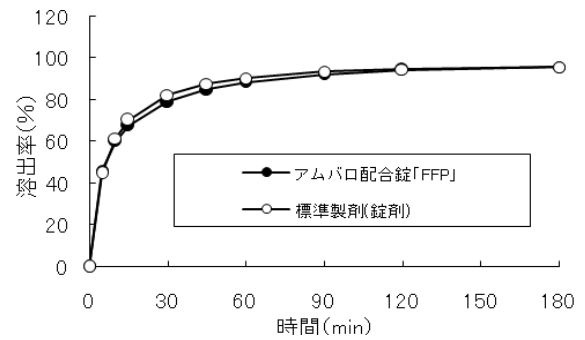
(n=12)

(2) アムロジピンの溶出挙動の類似性

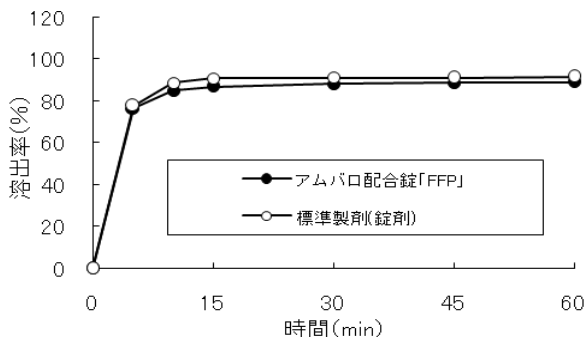
【 pH1.2 50rpm 】



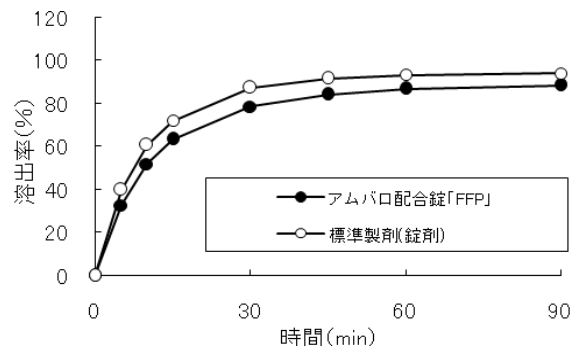
【 pH3.0 50rpm 】



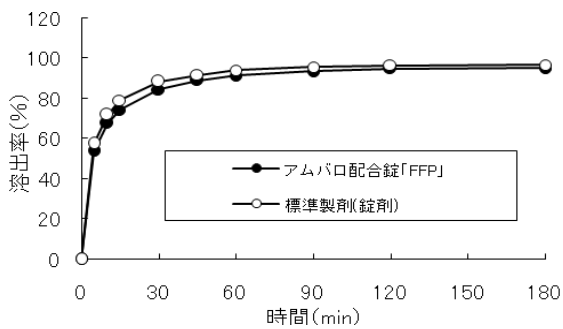
【 pH6.8 50rpm 】



【 水 50rpm 】



【 pH3.0 100rpm 】



rpm	試験液	平均溶出率	判定
50	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出した。	適
	pH3.0	試験製剤の平均溶出率が、標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲内であった。	適
	pH6.8	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出した。	適
	水	試験製剤の平均溶出率が、標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲内であった。	適
100	pH3.0	試験製剤の平均溶出率が、標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲内であった。	適

(n=12)

2. 試験成績概要

(1) 有効性（生物学的同等性）の評価

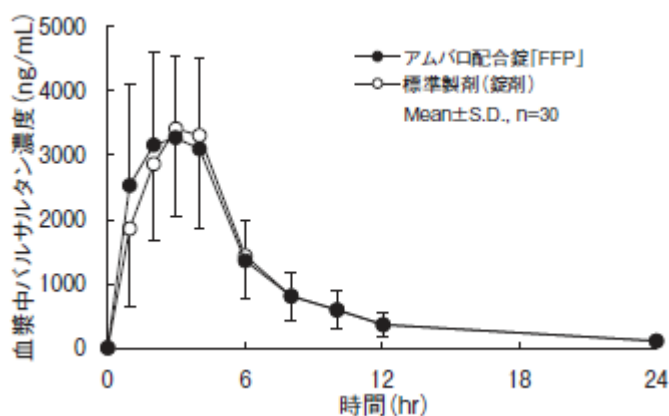
日本人健康成人男子 30 名に、アムバロ配合錠「FFP」及び標準製剤（錠剤）を、それぞれ 1 錠（1 錠中にバルサルタン 80mg 及びアムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして 5mg））絶食時単回経口投与し、10 日間以上の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中バルサルタン濃度および血漿中アムロジピン濃度を比較検討した。なお、本臨床試験は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発第 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日一部改正）に従って計画した。

1) 血漿中バルサルタン未変化体濃度推移

比較検討の結果、それぞれの平均血漿中濃度推移は以下に示したとおりで、アムバロ配合錠「FFP」及び標準製剤の血漿中濃度曲線下面積 AUC_{0-24} はそれぞれ 21913ng・hr/mL、21787ng・hr/mL で平均最高血漿中濃度到達時間 T_{max} はそれぞれ 2.5 時間、2.9 時間で、平均最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ 3883ng/mL、3893ng/mL、平均消失半減期 $t_{1/2}$ はそれぞれ 5.9 時間、5.7 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、0～24 時間までの血漿中濃度曲線下面積 AUC_{0-24} は $\log(0.891)\sim\log(1.090)$ 、 C_{max} は $\log(0.884)\sim\log(1.111)$ 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。

①血漿中バルサルタン未変化体濃度推移



薬剤名	時間 (hr)	血漿中バルサルタン未変化体濃度 (ng/mL)									
		0	1	2	3	4	6	8	10	12	24
アムバロ配合錠「FFP」		0	2501	3134	3267	3081	1332	777	564	347	102
	±S.D.	0	1587	1439	1256	1422	639	392	316	190	64
標準製剤 (錠剤)		0	1850	2840	3403	3298	1431	790	588	360	102
	±S.D.	0	1225	1198	1360	1443	679	392	306	197	63

②血漿中バルサルタン濃度パラメータ

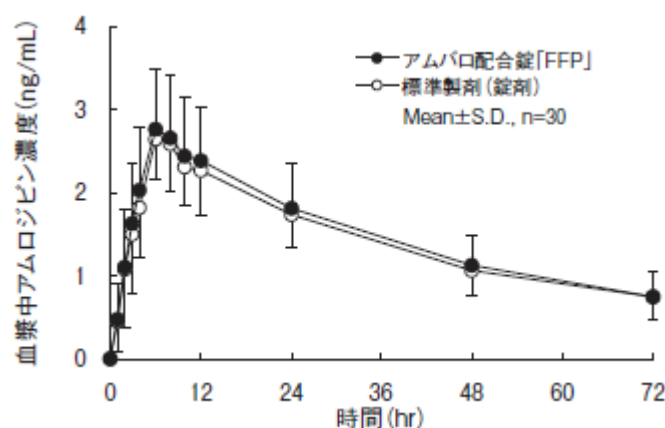
薬剤名		AUC_{0-24} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
アムバロ配合錠「FFP」		21913	3883	2.5	5.9
	±S.D.	8840	1494	1.1	0.8
標準製剤 (錠剤)		21787	3893	2.9	5.7
	±S.D.	7913	1388	1.1	0.7

2) 血漿中アムロジピン未変化体濃度推移

比較検討の結果、それぞれの平均血漿中濃度推移は以下に示したとおりで、アムバロ配合錠「FFP」及び標準製剤の血漿中濃度曲線下面積 AUC_{0-72} はそれぞれ $107\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ 、 $102\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ で平均最高血漿中濃度到達時間 T_{max} はそれぞれ 6.7 時間、6.6 時間で、平均最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ 2.84ng/mL 、 2.80ng/mL 、平均消失半減期 $t_{1/2}$ はそれぞれ 37.0 時間、38.3 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曲線下面積 AUC_{0-72} は $\log(0.978)\sim\log(1.082)$ 、 C_{max} は $\log(0.950)\sim\log(1.053)$ 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。

①血漿中アムロジピン未変化体濃度推移



薬剤名	時間 (hr)	血漿中アムロジピン未変化体濃度 (ng/mL)											
		0	1	2	3	4	6	8	10	12	24	48	72
アムバロ配合錠「FFP」		0.00	0.47	1.10	1.61	2.03	2.75	2.65	2.43	2.37	1.80	1.11	0.75
	±S.D.	0.00	0.42	0.69	0.74	0.75	0.74	0.75	0.71	0.65	0.54	0.35	0.30
標準製剤 (錠剤)		0.00	0.44	1.07	1.49	1.81	2.64	2.57	2.31	2.27	1.72	1.05	0.73
	±S.D.	0.00	0.36	0.71	0.70	0.61	0.49	0.55	0.46	0.54	0.39	0.31	0.25

②血漿中アムロジピン未変化体濃度パラメータ

薬剤名	AUC_{0-72} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
アムバロ配合錠「FFP」	107	2.84	6.7	37.0
	±S.D.	31.2	0.727	1.7
標準製剤 (錠剤)	102	2.80	6.6	38.3
	±S.D.	23.2	0.543	1.7

(2) 安全性の評価

1) 有害事象

試験製剤投与群 4 件 (4 例)、標準製剤投与群 0 件 (0 例) に有害事象が認められたが、有害事象の件数に大きな差は認められなかった。

有害事象の内訳は、試験製剤投与群でクロール減少、白血球減少、血中ビリルビン増加、血中カリウム減少が各 1 件であった。認められた有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象、すなわち副作用については試験製剤投与群 3 件 (白血球減少、血中ビリルビン増加、血中カリウム減少) であり、程度は軽度であった。

2) 死亡及びその他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった。

3) 安全性の結論

アムバロ配合錠「FFP」及び標準製剤の安全性に差はなく、またその認容性も良好であると判断した。

3. まとめ

健康成人男子を対象として、アムバロ配合錠「FFP」と標準製剤の生物学的同等性を検討した結果、平均値の差の 90%信頼区間が、 AUC_{0-t} 及び C_{max} 共に同等性の判定基準内に入っており、両製剤とも安全性に特に問題はなかったので両製剤は同等の有用性が期待できるものと考えられた。