

アムバロ[®]配合錠「杏林」の生物学的同等性試験

信岡 史将¹⁾ 井窪 万里子²⁾ 前川 茂治³⁾
高木 亜矢³⁾ 砂田 真智子³⁾ 乗安 浩克³⁾

BIOEQUIVALENCE STUDIES OF AMVALO COMBINATION TABLETS 「KYORIN」

Fumimasa NOBUOKA M.D.¹⁾, Mariko IKUBO M.D., Ph.D.²⁾, Shigeharu MAEKAWA³⁾,
Aya TAKAGI³⁾, Machiko SUNADA³⁾, and Hirokatsu NORIYASU³⁾

- 1) Ageo Medical Clinic (Principal Investigator)
2) Nanto Municipal Hospital, Internal Medicine (Medical Monitor)
3) Kyorin Rimedio Co., Ltd. Pharmaceutical Development Center

緒 言

バルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の組み合わせは、薬理的には、アムロジピンベシル酸塩の降圧効果によって交感神経系が活性化されることで、血圧調節におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) への依存度が增大するため、バルサルタンの降圧効果が増強される。臨床的には併用療法の組み合わせの一つとして、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) とカルシウム拮抗薬との併用療法が挙げられている。また、配合剤とすることで服薬薬剤数が少なくなり、患者が薬剤数増加により感じる抵抗感を緩和できることから、服薬コンプライアンスの向上に伴う血圧コントロールの改善が期待できる薬剤である¹⁾。

アムバロ[®]配合錠「杏林」は、1錠中にバルサル

タン (日局) 80 mg とアムロジピンベシル酸塩 (日局) 6.93 mg を含有するフィルムコーティング錠であり、先発医薬品である「エックスフォージ[®]配合錠」(ノバルティスファーマ株式会社) と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品である。

今回、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾ (以下、後発医薬品ガイドライン) に従い、エックスフォージ[®]配合錠を標準製剤として日本人健康成人男性志願者を対象に、アムバロ[®]配合錠「杏林」の生物学的同等性を評価した。

I. アムバロ[®]配合錠「杏林」の生物学的同等性試験

1. 治験薬

治験薬を表1に示した。試験製剤には実生産ロットの1/10以上のスケールで製造されたアムバロ[®]配

キーワード : バルサルタン, アムロジピンベシル酸塩, バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠, アムバロ[®]配合錠, 生物学的同等性, 血漿中濃度, ジェネリック医薬品

- 1) 医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニック (治験責任医師)
2) 南砺市民病院 内科 (医学専門家) 3) キョーリンリメディオ株式会社 製剤開発センター

表1 治験薬

	試験製剤	標準製剤
治験薬名	アムバロ [®] 配合錠「杏林」	エックスフォージ [®] 配合錠
製造番号	P3803	P0289
製造会社	キョーリンリメディオ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
有効成分	1錠中バルサルタン（日局）80 mg 及び アムロジピンベシル酸塩（日局）6.93 mg（アムロジピンとして5 mg）を含有する	

表2① 溶出試験条件及び溶出類似性の判定（バルサルタン）

回転数 (rpm)	試験液	類似性の判定基準	判定	類似性
50	① pH 1.2（溶出試験第1液）	基準 A	適合	類似
	② pH 3.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）	基準 B	適合	
	③ pH 6.8（溶出試験第2液）	基準 C	適合	
	④ 水	基準 B	適合	
100	⑤ pH 3.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）	基準 B	適合	

表2② 溶出試験条件及び溶出類似性の判定（アムロジピン）

回転数 (rpm)	試験液	類似性の判定基準	判定	類似性
50	① pH 1.2（溶出試験第1液）	基準 C	適合	類似
	② pH 3.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）	基準 B	適合	
	③ pH 6.8（溶出試験第2液）	基準 C	適合	
	④ 水	基準 B	適合	
100	⑤ pH 3.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）	基準 B	適合	

基準 A：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 46 以上である。

基準 B：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 42 以上である。

基準 C：試験製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。

合錠「杏林」を用いた。標準製剤には市販されているエックスフォージ[®]配合錠の3ロットについて、後発医薬品ガイドラインに従った溶出試験を各有効成分について行い、最もロット間の溶出ばらつきの大きい有効成分の溶出試験結果により、中間の溶出性を示したロットを用いた。また、アムバロ[®]配合錠「杏林」とエックスフォージ[®]配合錠の各有効成分について溶出試験を行った結果、治験薬の溶出挙動はすべての試験条件において基準に適合し「類似」と判定した。溶出試験条件及び溶出類似性の判定を表2に、平均溶出率曲線を図1に示した。

2. 試験方法

本治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」³⁾ に則り、医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニック治験審査委員会で承認を得た治験実

施計画書を遵守して、2013年12月～2014年2月に医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニックにおいて実施した。

1) 被験者

試験開始前4週間以内にスクリーニング検査を行い、高血圧等の現疾患、薬剤に対するアレルギー等の特異体質、薬物動態に影響を及ぼすと考えられる内臓疾患の既往歴や外科手術歴がなく、CYP3A4の活性を阻害又は誘導等の影響を及ぼす飲食物の摂取に関する除外基準に該当せず、制限事項が順守できる20歳以上40歳以下の日本人健康成人男性志願者の中から、治験責任医師により治験参加が適格と判断された者を選択した。被験者には、あらかじめ治験の目的、試験方法、予想される危険性等について十分な説明を行い、文書による同意を得た後、治

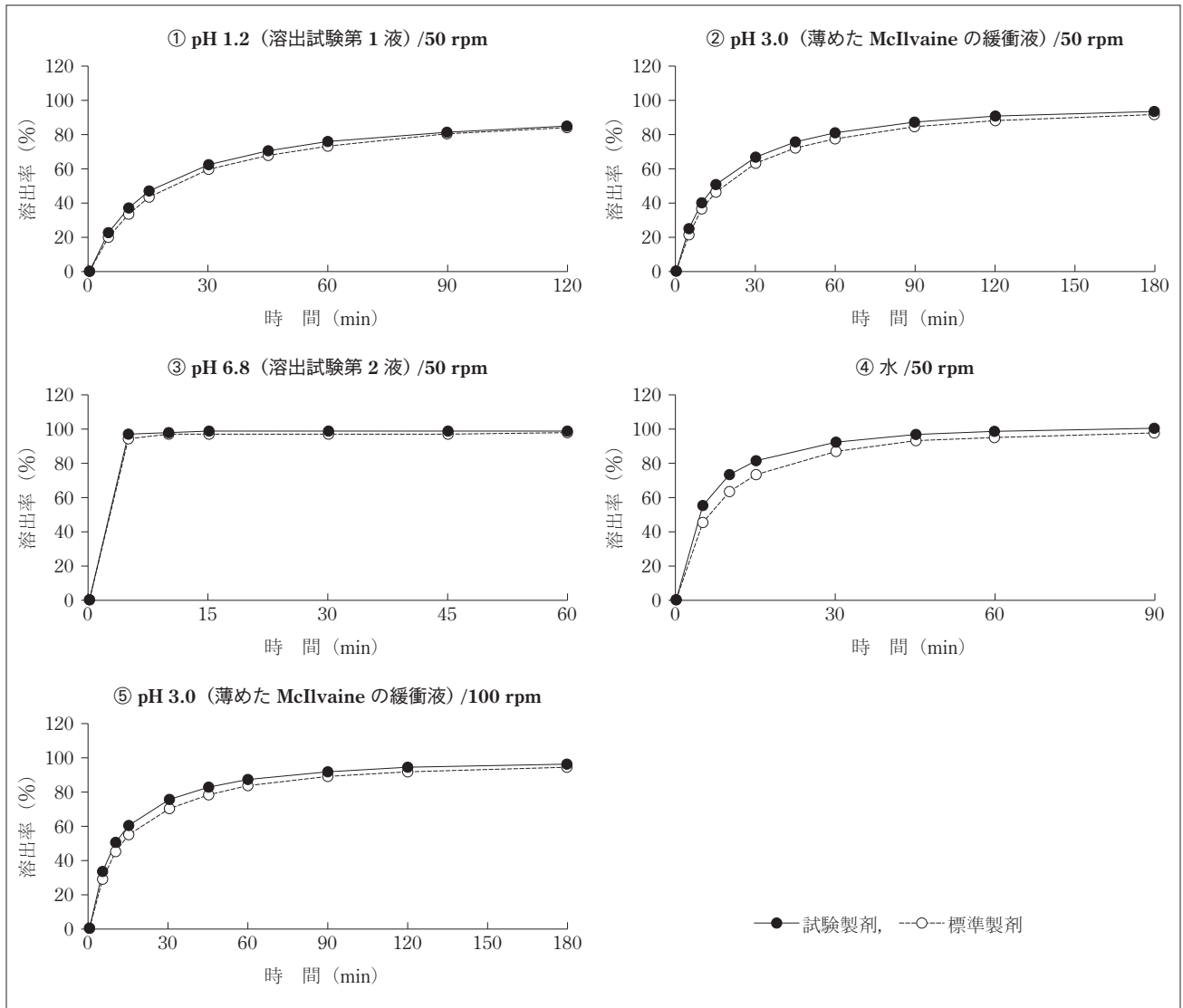


図1 ① 各溶出試験条件下における12ベッセルの平均溶出率 (パルサルタン)

験を実施した。

2) 治験デザイン及び投与方法

治験デザインは2剤2期の非盲検クロスオーバー法とし、被験者を無作為に割り付けた(表3)。被験者は、割り付け順に10時間以上の絶食後、治験薬のいずれか1錠を水150 mLとともに服用した。なお、治験薬投与後4時間までは摂食を禁止し、休薬期間は第I期治験薬投与日より18日間とした。

3) 被験者の管理

各被験者には第I期治験薬投与日1週間前から第II期治験薬投与後72時間までの治験期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を原則として禁止した。その他、薬物動態に影響する可能性の排除、安全性を確保するため、治験期間中は飲食物・嗜好品の摂取や行動及び運動などに制限を設けた。

4) 観察・検査項目及び治験スケジュール

第I期及び第II期の治験スケジュール(表4)に従い、医師の診察、生理学的検査、心電図検査及び臨床検査を実施した(表5)。

治験期間中に自覚症状・他覚所見が発現した場合、随時、治験責任医師・治験分担医師が確認することとした。また、治験薬投与後に自覚症状または他覚所見の発現が認められた場合、もしくは生理学的検査値または臨床検査値に異常変動が認められた場合は有害事象として取り扱い、治験薬との因果関係を判定することとした。

5) 採血時点及び採血方法

採血時点は投与前、投与後1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48及び72時間(計12点)とした。被験者の前腕部皮静脈よりヘパリンナトリウム入り

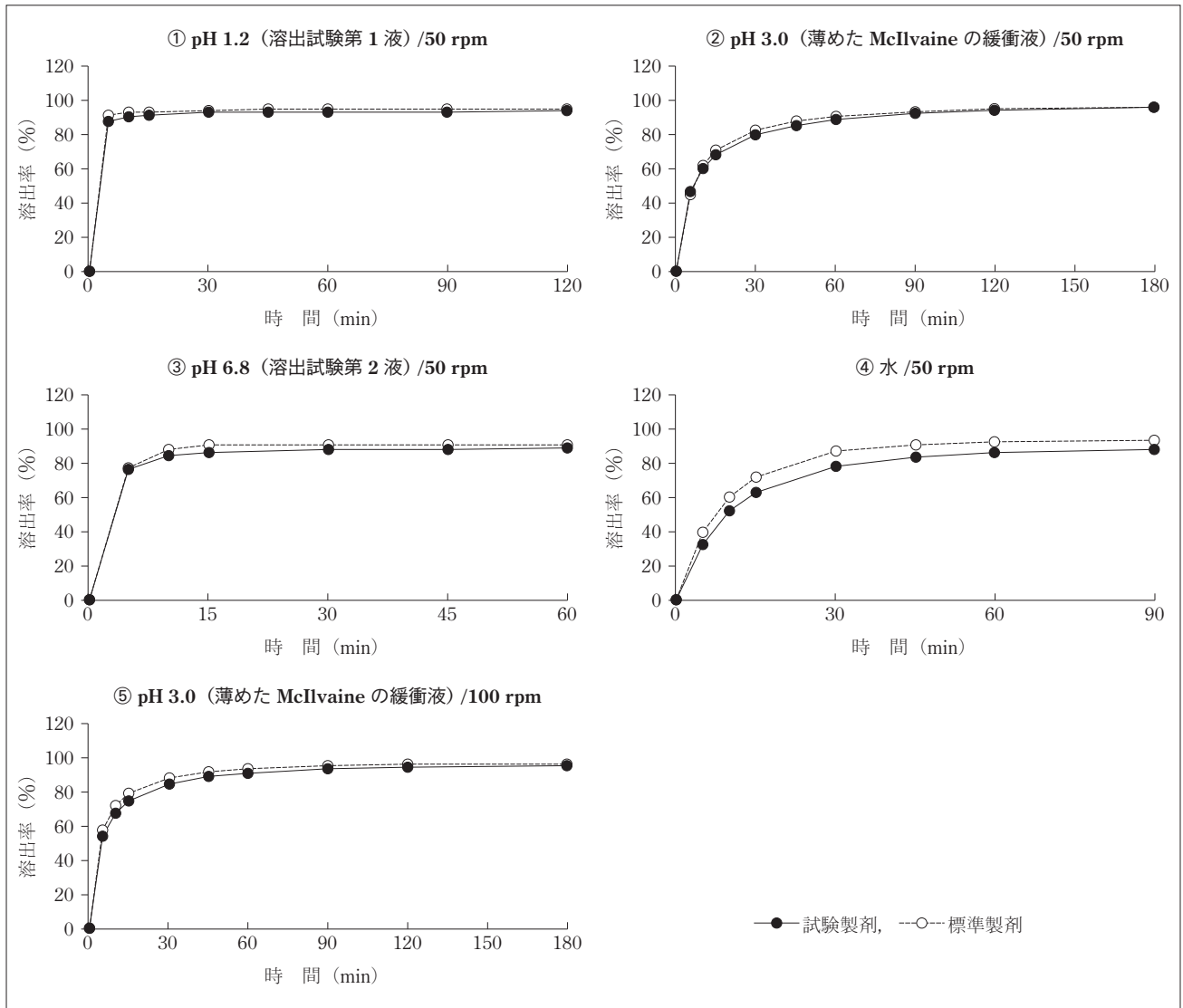


図1② 各溶出試験条件下における12ベッセルの平均溶出率(アムロジピン)

表3 治験デザイン

被験者数	第I期	休業期間	第II期
30例	標準製剤	第I期 治験薬 投与日より18日間	試験製剤
	試験製剤		標準製剤

の真空採血管を使用し、治験スケジュールに従って7 mL ずつ採血した。採取した血液は、4°C、3,000 rpm で10分間遠心分離し、ポリプロピレン製の保存容器に血漿を分取した。得られた血漿は、分析開始時まで遮光下、-20°C以下で凍結保存した。

6) 血漿中薬物濃度の測定方法

血漿中バルサルタン濃度及び血漿中アムロジピン濃度(各未変化体)の測定は、あらかじめバリデートされた定量法(LC-MS/MS法、定量下限:バル

サルタン 10 ng/mL、アムロジピン 0.1 ng/mL)により実施した。バルサルタンは治験薬投与後24時間まで、アムロジピンでは72時間まで測定した。なお、定量下限未満はBLQ(0 ng/mL)として取り扱った。当該試験においては、分析法の堅牢性確認のため、ISR(Incurred Samples Reanalysis)⁴⁾を行った。

7) 統計解析

バルサルタン、アムロジピンの統計解析は以下の

表4 治験スケジュール

時期	経過時間	投薬	食事	起床就寝	観察・検査項目							
					自覚症状	診察	体温	脈拍・血圧	心電図	臨床検査 (採尿・採血)	測定用採血	
前日	～17:00	入所										
	18:00～								○	○		
	19:00			○								
	～23:00				○							
1日目 (投薬日)	6:00～			○		○	○	○				○
	9:00	0	○									
	10:00	1										○
	11:00	2										○
	12:00	3										○
	13:00	4		○								○
	15:00	6					○	○				○
	17:00	8										○
	19:00	10		○								○
	21:00	12										○
	～23:00				○							
2日目	～8:00			○	時							
	9:00	24		○			○	○				○
	～											
	13:00			○	観							
	～											
	19:00			○								
～23:00				○								
3日目	～8:00			○	察							
	9:00	48		○								○
	～											
	13:00			○								
	～											
	19:00			○								
～23:00				○								
4日目	～8:00			○								
	9:00	72				○	○	○	○	○	○	○
	9:30～											退 所

通り実施した。なお、薬物動態パラメータの算出及び統計解析は Phoenix WinNonlin 6.2 (Pharsight) を用いた。

治験薬投与後の各薬物動態パラメータを求め、生

物学的同等性の評価パラメータである C_{max} 及び AUC_{0-t} の対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出し、評価パラメータと同時に、参考パラメータである $AUC_{0-\infty}$, MRT_{0-t} , 及び k_{el} の対数値、並びに

表5 観察及び検査項目

診 察	内科的診察（聴打診，視診，触診など），問診（現在の一般状態，アレルギーを含む既往歴 [*] ，飲酒・喫煙の有無など [*] ）
身体所見 [*]	身長，体重，BMI
バイタルサイン	血圧・脈拍数（座位），体温（腋窩）
心電図検査	標準12誘導心電図（安静時）
血液学的検査	白血球数（WBC），赤血球数（RBC），血色素量（Hb），ヘマトクリット値（Ht），血小板数（PLT），末梢血液像〔好塩基球（Baso），好酸球（Eosino），好中球（Neutro），リンパ球（Lympho），単球（Mono）〕
血液生化学的検査	総蛋白（TP），アルブミン（Alb），総ビリルビン（T-Bil），AST（GOT），ALT（GPT），ALP（AL-P），LDH（LD）， γ -GTP，CK（CPK），総コレステロール（T-Cho），中性脂肪（TG），尿酸（UA），尿素窒素（BUN），クレアチニン（Cre），ナトリウム（Na），クロール（Cl），カリウム（K），血糖（Glu）
尿検査	定性（蛋白，糖，ウロビリノーゲン，ビリルビン，ケトン体，潜血），pH
免疫学的検査 [*]	HBs抗原，HCV抗体，TPHA，HIV抗原抗体

^{*}：スクリーニング検査時の実施項目

表6 被験者背景（スクリーニング検査時）

項 目	範 囲	(平均値 ± S.D.)
年齢（歳）	20 ~ 40	(28.1 ± 5.4)
身長（cm）	162.7 ~ 183.0	(171.89 ± 5.60)
体重（kg）	54.4 ~ 76.3	(65.03 ± 6.17)
BMI（kg/m ² ）	18.7 ~ 24.6	(22.00 ± 1.75)

(n = 30)

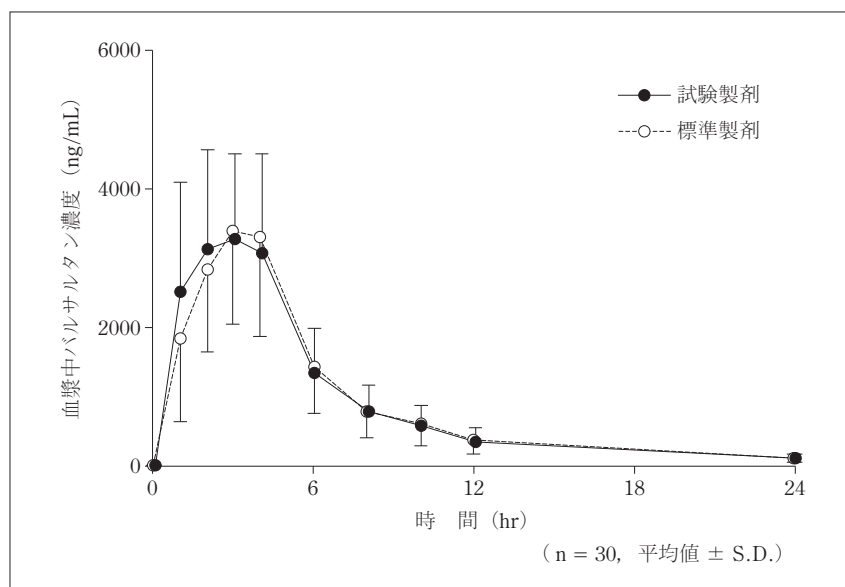


図2① 治験薬投与後の平均血漿中バルサルタン濃度—時間推移

t_{max} の未変換値について分散分析を行い、「薬剤」を変動要因として分散比を有意水準5%で検定した。また、 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ 及び t_{max} の値から、採血

時点及び休薬期間の妥当性を検討した。

8) 生物学的同等性の評価

後発医薬品ガイドラインに従い、バルサルタン及

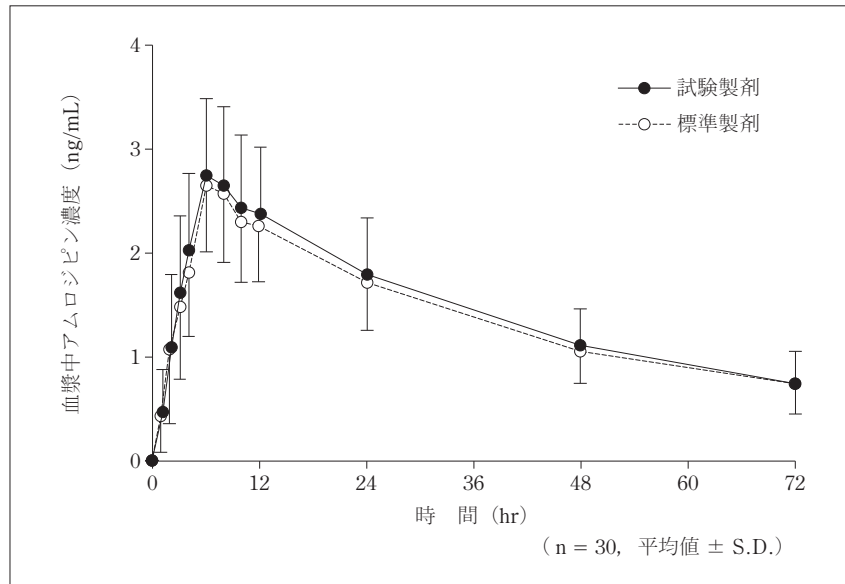


図2② 治験薬投与後の平均血漿中アムロジピン濃度-時間推移

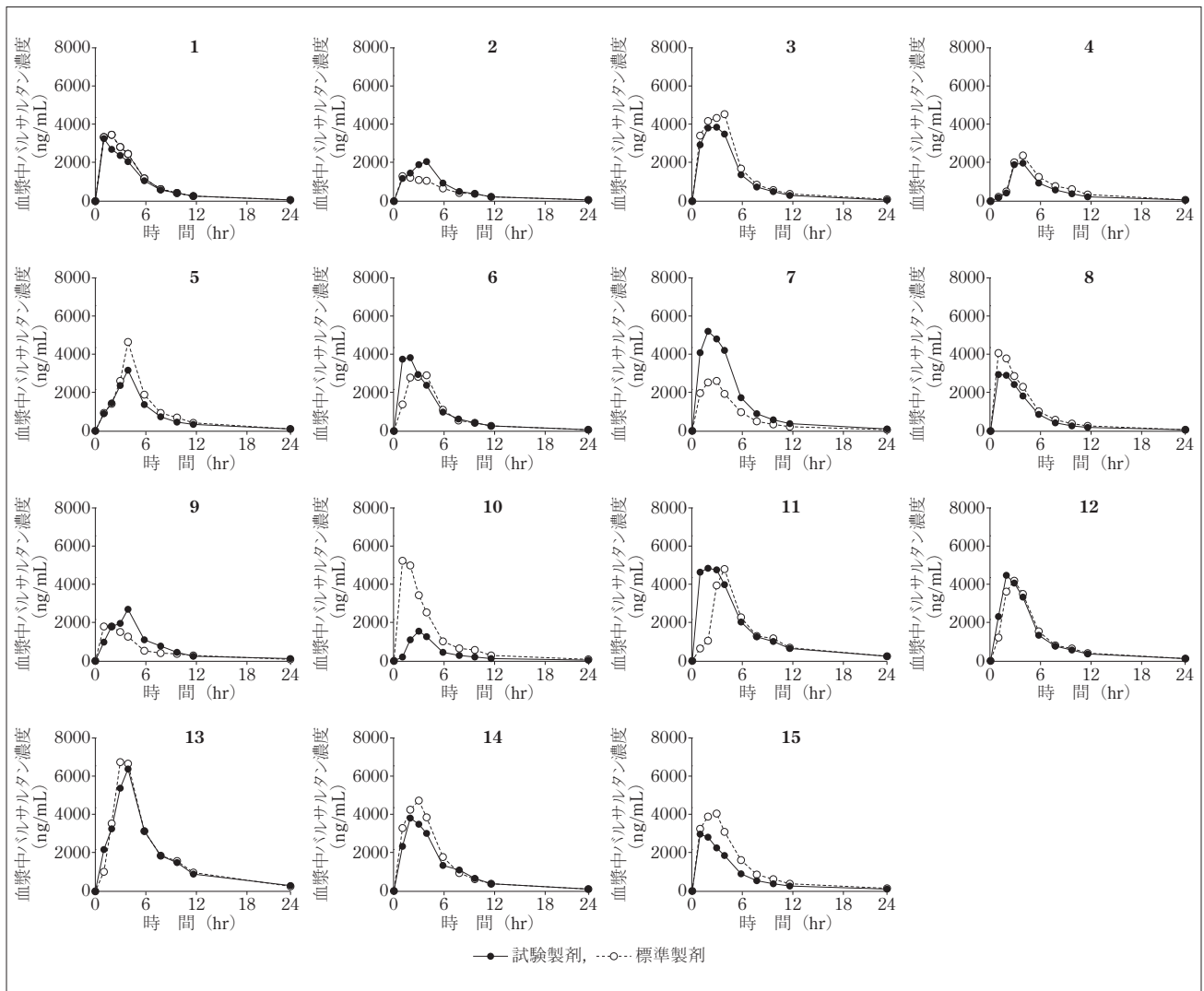


図3① 被験者毎の血漿中バルサルタン濃度推移

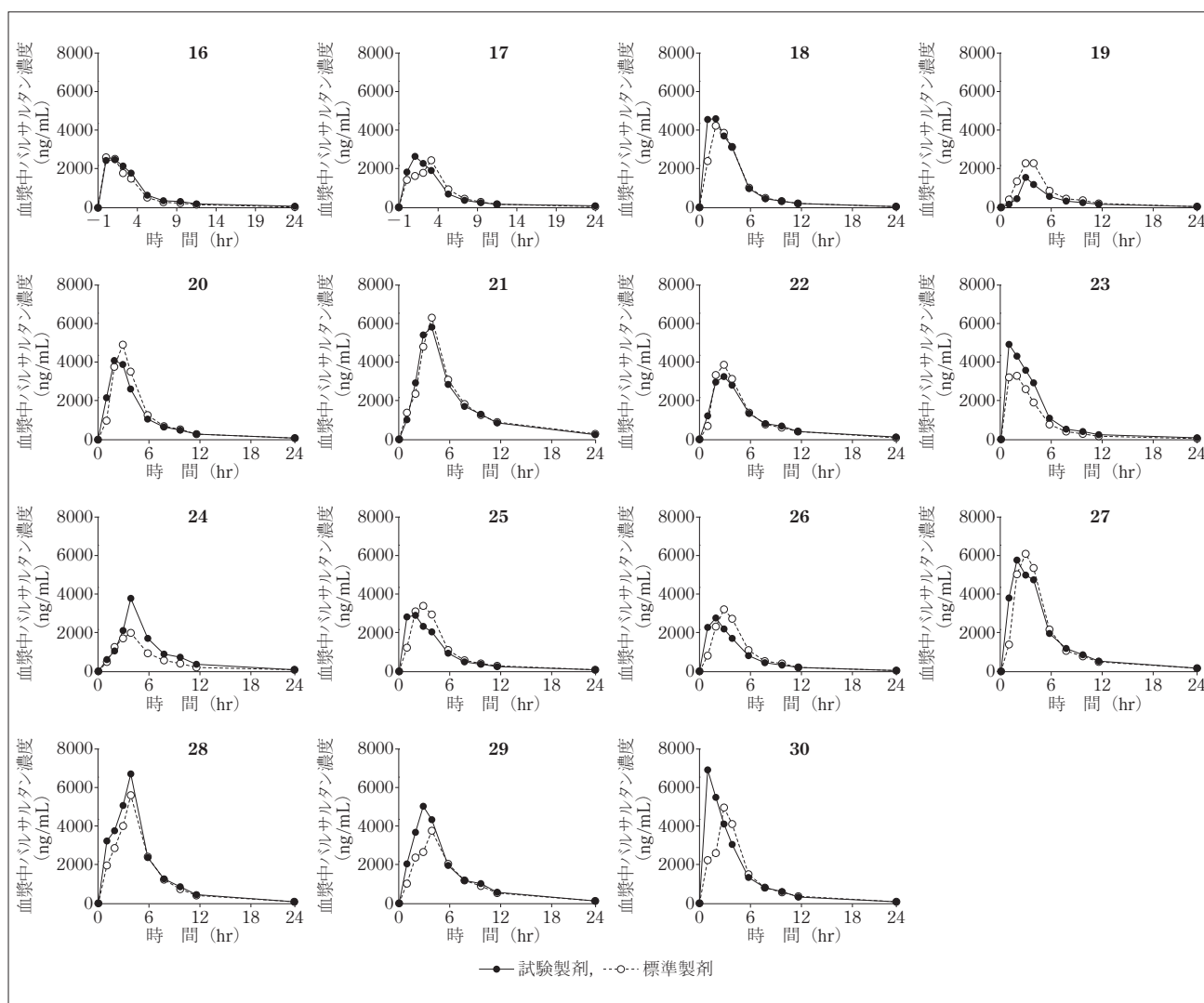


図3② 被験者毎の血漿中バルサルタン濃度推移(続き)

びアムロジピンについて、試験製剤と標準製剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} を生物学的同等性の評価パラメータとし、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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と判定することとした。

9) 安全性の評価

治験薬が投与された全被験者を安全性評価の対象とし、治験薬投与後に有害事象が発現した場合は、重症度(軽度, 中等度, 重度), 重篤度(非重篤, 重篤), 転帰(回復, 軽快, 未回復, その他)及び治験薬との因果関係(あり, なし)についてそれぞれ判定することとした。なお、治験薬との因果関係が「あり」と判定されたものは副作用とした。

3. 結果及び考察

1) 被験者及び解析対象

被験者背景を表6に示した。治験は被験者30例により開始し、中止例はいなかったため、安全性及び生物学的同等性の評価はいずれも30例を対象とした。

2) 薬物動態

治験薬投与後のバルサルタン及びアムロジピンの平均血漿中濃度推移を図2に、被験者毎の血漿中濃度推移を図3, 図4に示した。また、バルサルタン及びアムロジピンの薬物動態パラメータを表7に示した。

(1) バルサルタン

すべての被験者において、第I期及び第II期の投与前試料のバルサルタン濃度は定量下限値未満で

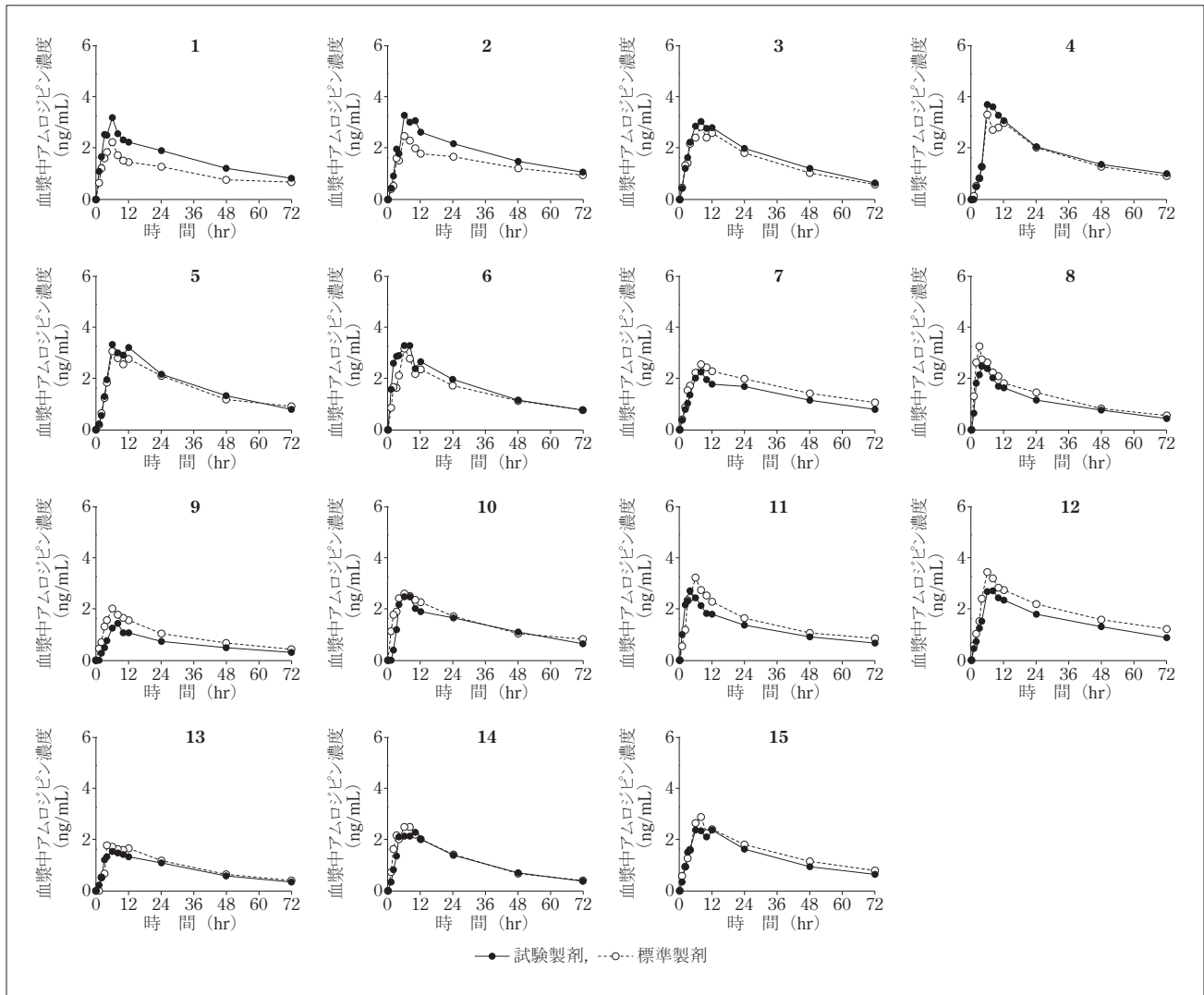


図4① 被験者毎の血漿中アムロジピン濃度推移

あった。

t_{max} の平均値は試験製剤で 2.53 hr, 標準製剤で 2.93 hr であり, 薬物濃度は t_{max} の後に漸減していることから, 採血時点は後発医薬品ガイドラインの「投与直前に 1 点, C_{max} に達するまでに 1 点, C_{max} 附近に 2 点, 消失過程に 3 点」の基準を満たした。また, $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ の平均値は試験製剤で 96.2%, 標準製剤で 96.3% と, ともに 80% 以上であり採血時点及び最終採血時間の設定は妥当であると考えられた。消失半減期の平均値は, 試験製剤で 5.86 hr, 標準製剤で 5.66 hr であった。休薬期間 18 日間は, これらの平均消失半減期の 5 倍以上であったことから, 休薬期間の設定は妥当であると考えられた。

(2) アムロジピン

すべての被験者において, 第 I 期及び第 II 期の投与前試料のアムロジピン濃度は定量下限値未満であった。

t_{max} の平均値は試験製剤で 6.73 hr, 標準製剤で 6.63 hr であり, 薬物濃度は t_{max} の後に漸減していることから, 採血時点は後発医薬品ガイドラインの「投与直前に 1 点, C_{max} に達するまでに 1 点, C_{max} 附近に 2 点, 消失過程に 3 点」の基準を満たした。また, $AUC_{0-72}/AUC_{0-\infty}$ の平均値は試験製剤で 73.1%, 標準製剤で 72.0% と, ともに 80% を下回った。

しかしながら, アムロジピンは消失半減期が長い薬物であり, 後発医薬品ガイドラインにおいて, 「消失半減期が非常に長い場合は, 少なくとも 72 時間にわたって体液の採取を行う」とされているこ

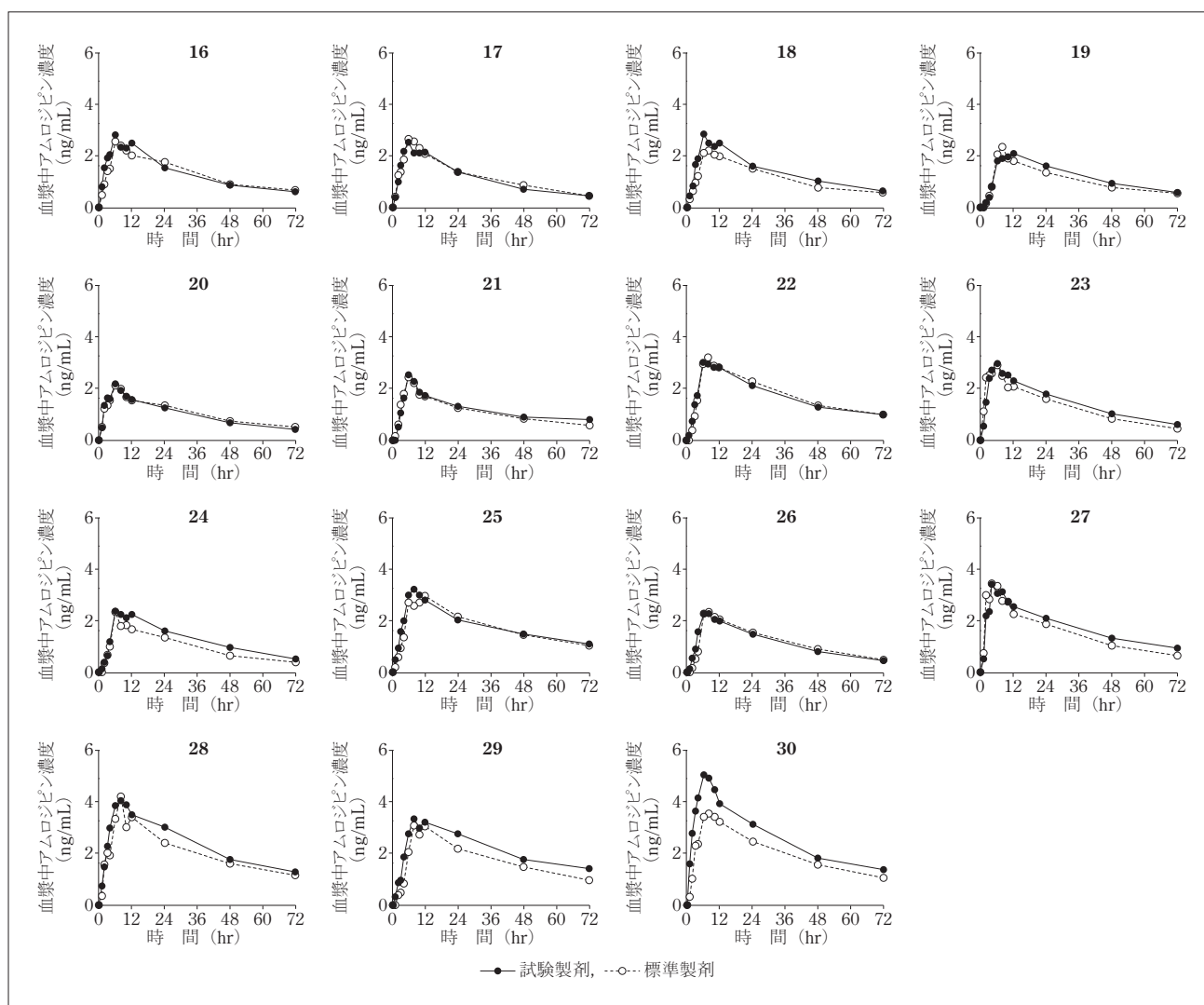


図4② 被験者毎の血漿中アムロジピン濃度推移(続き)

とから、採血時点及び最終採血時間の設定は妥当であると考えられた。消失半減期の平均値は、試験製剤で37.02 hr、標準製剤で38.29 hrであった。休薬期間18日間は、これらの平均消失半減期の5倍以上であったことから、休薬期間の設定は妥当であると考えられた。

(3) ISR

各有効成分についてISRを実施した結果、いずれの測定対象についても判定基準を満たしたことから、測定法の堅牢性が確認された。

3) 統計解析及び生物学的同等性の評価

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性の解析結果を表8に示した。評価パラメータである各有効成分の C_{max} 及び AUC_{0-t} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準 $[\log(0.80)$

$\sim \log(1.25)]$ を満たし、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

4) 安全性の評価

臨床検査では試験製剤投与後の被験者30例中に4例4件の有害事象(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, 各1件)が認められた。いずれの症状も軽度及び非重篤で、処置なく回復を確認, 又は臨床上問題なく追跡調査は不要と判断された。なお, 治験薬との因果関係は, 4件中1件(クロール減少)は「なし」, 3件(白血球減少, 血中ビリルビン増加, 血中カリウム減少)は「あり」と治験責任医師によって判断された。また, 標準製剤投与後の被験者30例中に有害事象は認められなかった。

自覚症状・他覚所見では治験薬投与前後において

表7① 薬物動態パラメータ (バルサルタン)

パラメータ	試験製剤	標準製剤	分散分析結果 [#]
C _{max} (ng/mL)	3883.32 ± 1494.43	3892.69 ± 1387.91	有意差なし
AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL)	21913 ± 8840	21787 ± 7913	有意差なし
AUC _{0-∞} (ng•hr/mL)	22785 ± 9294	22648 ± 8378	有意差なし
t _{max} (hr)	2.53 ± 1.07	2.93 ± 1.08	有意差なし
t _{1/2} (hr)	5.86 ± 0.84	5.66 ± 0.73	—
k _{el} (hr ⁻¹)	0.120522 ± 0.015978	0.124533 ± 0.016130	有意差なし
MRT ₀₋₂₄ (hr)	5.48 ± 0.76	5.62 ± 0.80	有意差なし
AUC ₀₋₂₄ /AUC _{0-∞} (%)	96.2 ± 1.4	96.3 ± 1.5	—

n = 30 (平均値 ± S.D.)

[#]: 製剤を変動要因とした分散比の検定 (p < 0.05)

表7② 薬物動態パラメータ (アムロジピン)

パラメータ	試験製剤	標準製剤	分散分析結果 [#]
C _{max} (ng/mL)	2.8411 ± 0.7272	2.8028 ± 0.5432	有意差なし
AUC ₀₋₇₂ (ng•hr/mL)	106.5 ± 31.2	101.8 ± 23.2	有意差なし
AUC _{0-∞} (ng•hr/mL)	148.9 ± 51.8	144.7 ± 43.2	有意差なし
t _{max} (hr)	6.73 ± 1.70	6.63 ± 1.67	有意差なし
t _{1/2} (hr)	37.02 ± 7.74	38.29 ± 8.50	—
k _{el} (hr ⁻¹)	0.019497 ± 0.003919	0.018955 ± 0.004097	有意差なし
MRT ₀₋₇₂ (hr)	28.44 ± 1.61	28.49 ± 1.74	有意差なし
AUC ₀₋₇₂ /AUC _{0-∞} (%)	73.1 ± 7.3	72.0 ± 7.6	—

n = 30 (平均値 ± S.D.)

[#]: 製剤を変動要因とした分散比の検定 (p < 0.05)

表8 生物学的同等性の解析結果

成分名	評価 パラメータ	対数値の 平均値の差	対数値の平均値の差の 90%信頼区間* (非対称, 最短区間)	生物学的 同等性の判定
バルサルタン	C _{max}	log(0.9910)	log(0.8837) ~ log(1.1114)	同等
	AUC ₀₋₂₄	log(0.9855)	log(0.8912) ~ log(1.0898)	同等
アムロジピン	C _{max}	log(1.0000)	log(0.9498) ~ log(1.0530)	同等
	AUC ₀₋₇₂	log(1.0287)	log(0.9781) ~ log(1.0819)	同等

*: 生物学的同等性の判定基準; log(0.80) ~ log(1.25)

臨床的に問題となる異常な変動は認められなかった。また、生理学的検査値(血圧, 脈拍数, 体温)でも臨床的に問題となる異常な変動は認められなかった。

その他, 重要な有害事象は認められず, 治験の中止に至るような有害事象の発現も認められなかったことから, 本治験条件下における治験の安全性について問題ないと判断した。治験薬の有害事象一覧を表9に示した。

4. 結 論

先発医薬品であるエックスフォージ[®]配合錠とア

ムバロ[®]配合錠「杏林」の生物学的同等性の検証を目的に, 日本人健康成人男性志願者を対象とした非盲検2剤2期クロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。その結果, 試験製剤と標準製剤の評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間は, 生物学的同等性の判定基準 [log(0.80) ~ log(1.25)] にあり, 両製剤は生物学的に同等であると判定された。

安全性については, 治験薬投与後に臨床検査で有害事象が認められたが, いずれの症状も軽度及び非重篤で, 処置なく回復を確認, 又は臨床上問題なく

表9 有害事象一覧

(1) 臨床検査

有害事象名	投与製剤	件数	処置の有無	程度		因果関係	転帰*	治験の継続
				重症度	重篤度			
クロール減少	試験製剤	1	なし	軽度	非重篤	なし	その他	完了
白血球減少	試験製剤	1	なし	軽度	非重篤	あり	その他	完了
血中ビリルビン増加	試験製剤	1	なし	軽度	非重篤	あり	回復	完了
血中カリウム減少	試験製剤	1	なし	軽度	非重篤	あり	回復	継続

*：転帰—その他；臨床上問題ないと判断し，追跡調査を行わず，治験完了とした。

(2) 自覚症状・他覚所見

該当なし

追跡調査は不要と判断された。自覚症状・他覚所見及び生理学的検査値（血圧，脈拍数，体温）では臨床的に問題となる異常な変動は認められなかったことから，本治験条件下における治験薬の安全性に問題ないと判断された。

以上のことから，両製剤は生物学的に同等であり，アムバロ[®]配合錠「杏林」は臨床においてエックスフォージ[®]配合錠と同等の治療効果と安全性が期待できるジェネリック医薬品であると結論された。

II. 総括

アムバロ[®]配合錠「杏林」について，後発医薬品ガイドラインに従い，エックスフォージ[®]配合錠を標準製剤として日本人健康成人男性志願者を対象とした生物学的同等性試験を実施した結果，両製剤は生物学的に同等であると判定された。

したがって，アムバロ[®]配合錠「杏林」は，エックスフォージ[®]配合錠と同様，1剤で既存の降圧剤に比べ優れた有効性を発揮するとともに，単剤増量に比べて副作用の懸念が少なく，同時に服薬薬剤数を減らすことで，服薬コンプライアンスの向上が期待できるジェネリック医薬品であると結論された。

参考文献

- 1) 「エックスフォージ[®]配合錠／エックスフォージ[®]配合OD錠」医薬品インタビューフォーム，ノバルティスファーマ株式会社，2015年7月改訂（改訂第11版）
- 2) 平成24年2月29日薬食審査発0229第10号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」
- 3) 平成9年3月27日厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（一部改正を含む）
- 4) 平成25年7月11日薬食審査発0711第1号「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について