

# アムプロキシソール塩酸塩徐放 OD錠 45 mg「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

医療法人 北武会 北都内科クリニック  
高野和彦

---

## 要 旨

新規ジェネリック医薬品のアムプロキシソール塩酸塩徐放 OD錠 45 mg「サワイ」と先発医薬品であるムコソルバン<sup>®</sup>L カプセル 45 mg の生物学的同等性を検証するため、「絶食・水なし」、「絶食・水あり」および「食後・水なし」の3条件下で2剤2期クロスオーバー試験を行った。

治験薬投与後48時間までの血漿中アムプロキシソール濃度から求めた血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>t</sub>)と最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)を指標として、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、すべての条件下で、両製剤のAUC<sub>t</sub>とC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。なお、本試験で有害事象は認められず、安全性に問題はなかった。

以上の結果から、アムプロキシソール塩酸塩徐放 OD錠 45 mg「サワイ」は、ムコソルバン<sup>®</sup>L カプセル 45 mg と治療学的に同等であることが確認された。

**キーワード**：アムプロキシソール、ジェネリック医薬品、生物学的同等性試験、血漿中濃度、日本人健康成人男性

---

## はじめに

アンブロキシール塩酸塩は、肺表面活性物質の分泌促進作用、気道液の分泌促進作用ならびに線毛運動亢進作用を有し、喀痰喀出効果を発揮する。わが国では、アンブロキシール塩酸塩を有効成分とする徐放性製剤としてムコソルバン®Lカプセル45mg(帝人ファーマ株式会社)、アンブロキシール塩酸塩Lカプセル45mg「サワイ」等が上市され、1日1回投与の気道潤滑去痰剤として汎用されている。また、このたび、利便性の向上ならびに服薬コンプライアンスのさらなる改善を目指して、徐放性の口腔内崩壊錠であるアンブロキシール塩酸塩徐放OD錠45mg「サワイ」が開発された。

そこで、アンブロキシール塩酸塩徐放OD錠45mg「サワイ」(以下、試験製剤)とムコソルバン®Lカプセル45mg(以下、標準製剤)の治療学的同等性を検証するために「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>1)</sup>および「医薬品承認申請ガイドブック」<sup>2)</sup>に従い、絶食下で水なしで服用する試験(以下、絶食・水なし試験)、絶食下で水とともに服用する試験(以下、絶食・水あり試験)ならびに食後に水なしで服用する試験(以下、食後・水なし試験)を行った。

## I 対象と方法

本試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)に則り、試験審査委員会で承認を得た試験実施計画書を遵守して、2012年6月から同年9月

の間に医療法人北武会 北都内科クリニックで実施した。

### 1. 治験薬

本試験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

### 2. 被験者

本試験では、20歳から35歳までの日本人健康成人男性を対象とした。

治験薬投与前1カ月以内に事前検診を行い、薬物に対するアレルギーや、薬物の代謝・排泄に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴のない志願者の中から、試験責任医師が試験参加に適格と判断した者を被験者として選択した。なお、これらの被験者には、あらかじめ試験の目的、試験方法、予想される危険性等を十分に説明し、文書による同意を得た。

### 3. 試験デザインおよび投与方法

試験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とし、被験者を2群に無作為に割り付けた。投与量は1錠とし、休薬期間は4日間以上とした(表2)。

絶食試験では、10時間以上の絶食下で試験薬を投与した。食後試験では、試験薬投与日に規定の朝食(高脂肪食)を20分以内に摂取させ、食後10分に試験薬を投与した。水あり試験では、試験製剤または標準製剤を水150mLとともに服用させた。水なし試験では、試験製剤は舌上で溶かした後、唾液とともに服用させ、標準製剤は水150mLとともに服用させた。なお、試験薬投与後4時間は絶食、投与後1時間は絶飲とした。

表1 試験薬

	ロット番号	剤形	成分・組成
試験製剤	ABX-D-R001	素錠 (口腔内崩壊錠)	アンブロキシール塩酸塩として45mg含有
標準製剤	4027	カプセル	

表2 試験デザイン(各試験共通)

被験者数	第I期	休薬期間	第II期
10	標準製剤	4日間以上	試験製剤
10	試験製剤		標準製剤

表3 治験スケジュール表(各試験共通)

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	血漿中薬物濃度測定	自覚症状・他覚所見	医師の診察	血圧・脈拍数・体温	心電図	臨床検査	食事	
										絶食投与	食後投与
入院日 (入院1日目)	17:00								○		
	~21:00	—								○	○
投与日 (入院2日目)	—	—		○		○	○	○			
	8:30	—									○
	9:00	0	○		↑						
	11:00	2		○							
	13:00	4		○			○			○	○
	15:00	6		○							
	16:00	7		○							
	17:00	8		○		○	○				
	19:00	10		○						○	○
21:00	12		○								
投与翌日 (入院3日目)	1:00	16		○							
	9:00	24		○		○	○			○	○
	13:00	28								○	○
	15:00	30		○							
	19:00	34								○	○
21:00	36		○								
退院日 (入院4日目)	9:00	48		○	↓	○	○	○	○		
退 院											

表4 観察検査項目

診 察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	体温, 血圧, 脈拍数, 12誘導心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, MCV, MCH, MCHC, 血小板数, 白血球分類(好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, A/G, AST, ALT, LD, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, $\gamma$ -GT, CK, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, クロール, カリウム, カルシウム, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖
尿 検 査	比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン
免疫学的検査*	HBs 抗原, 梅毒 TP 抗体, RPR 法, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体

\*: 事前検診で実施した

#### 4. 被験者の管理

第Ⅰ期および第Ⅱ期の治験薬投与前日から投与後48時間の諸検査終了時まで、実施医療機関で被験者を管理した。治験薬以外の薬剤の使用を禁止し、飲食物・嗜好品の摂取や姿勢および行動・運動等を制限した。また、治験期間中の食事は、各期同一の献立とした。

#### 5. 観察検査項目・時期

治験スケジュール表(表3)に従い、各観察検査(表4)を実施した。第Ⅰ期と第Ⅱ期の観察検査項目および時期は同一とした。なお、治験期間中に発現した自覚症状・他覚所見については、随時、治験責任医師または治験分担医師が確認することとした。

#### 6. 血漿中薬物濃度の測定

血漿中アンブロキソール濃度をLC/MS法で測定した。採血ポイントは、治験薬投与前、投与後2, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24, 30, 36, 48時間の合計13時点とした。

#### 7. 統計解析

試験薬剤と標準薬剤の投与後48時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>t</sub>)と最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)の対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータとしてAUC<sub>∞</sub>、MRTおよびkelの対数値、ならびにt<sub>max</sub>の実数値について分散分析を行い、両薬剤の分散比を有意水準5%で検定した。統計解析にはBESTS(株式会社CACエクシケア)を用いた。

#### 8. 生物学的同等性の評価

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、試験薬剤と標準薬剤のAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)～log(1.25)の範囲内にあるとき、両薬剤は生物学的に同等であると判定することとした。

#### 9. 安全性の評価

治験薬投与後に自覚症状・他覚所見が認められた場合や、生理学的検査、心電図検査または臨床検査において異常が認められた場合は有害事象とし、程度および治験薬との関連性(関連なし、おそらく関連なし、関連があるかもしれない、関連あり)を判定することとした。

## Ⅱ 結 果

### 1. 絶食・水なし試験

#### 1) 対象被験者

治験を終了した20例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～33歳(平均24.4歳)、体重は52.3～82.2kg(平均62.3kg)、BMIは18.5～24.9(平均21.0)であった。

#### 2) 血漿中薬物濃度

アンブロキソールの平均血漿中濃度推移を図1、各被験者の血漿中濃度推移を図2、薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表5に示した。血漿中アンブロキソール濃度は製剤間で類似した推移を示し、両薬剤のAUC<sub>∞</sub>、kelおよびt<sub>max</sub>に有意差は認められなかった。両薬剤のMRTに有意差が認められたが、これは検出力が高かった(1-β=0.99)のためにわずかな差が有意な差として検出されたものと考えられた。

#### 3) 生物学的同等性

血漿中アンブロキソール濃度より求めたAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.9325)～log(1.0704)およびlog(0.9866)～log(1.1553)であり、いずれもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。したがって「絶食・水なし」の条件下で、試験薬剤と標準薬剤は生物学的に同等であると判定された(表8)。

#### 4) 安全性

有害事象は認められなかった。治験薬投与後の臨床検査で基準値から逸脱する例が散見されたが、いずれも臨床的に問題のないことを治験責任医師または治験分担医師が確認した。

### 2. 絶食・水あり試験

#### 1) 対象被験者

治験を終了した20例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～35歳(平均23.4歳)、体重は51.0～71.1kg(平均59.2kg)、BMIは18.5～23.1(平均20.1)であった。

#### 2) 血漿中薬物濃度

アンブロキソールの平均血漿中濃度推移を図3、各被験者の血漿中濃度推移を図4、薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表6に示した。血漿中アンブロキソール濃度は製剤間で類似した推移を示し、両薬剤のt<sub>max</sub>に有意差は認

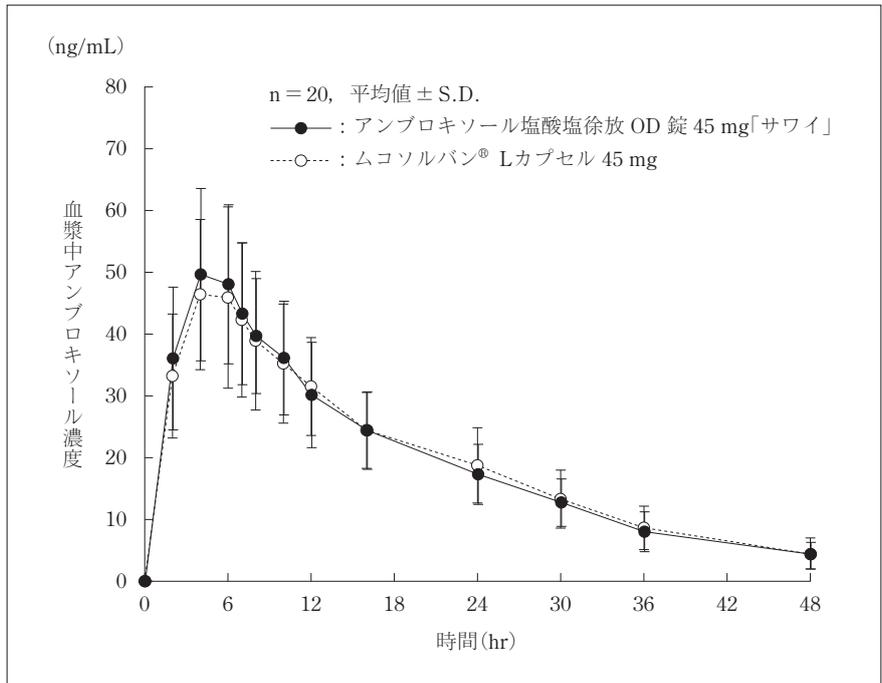


図1 絶食・水なし投与時の血漿中アンプロキシロール濃度

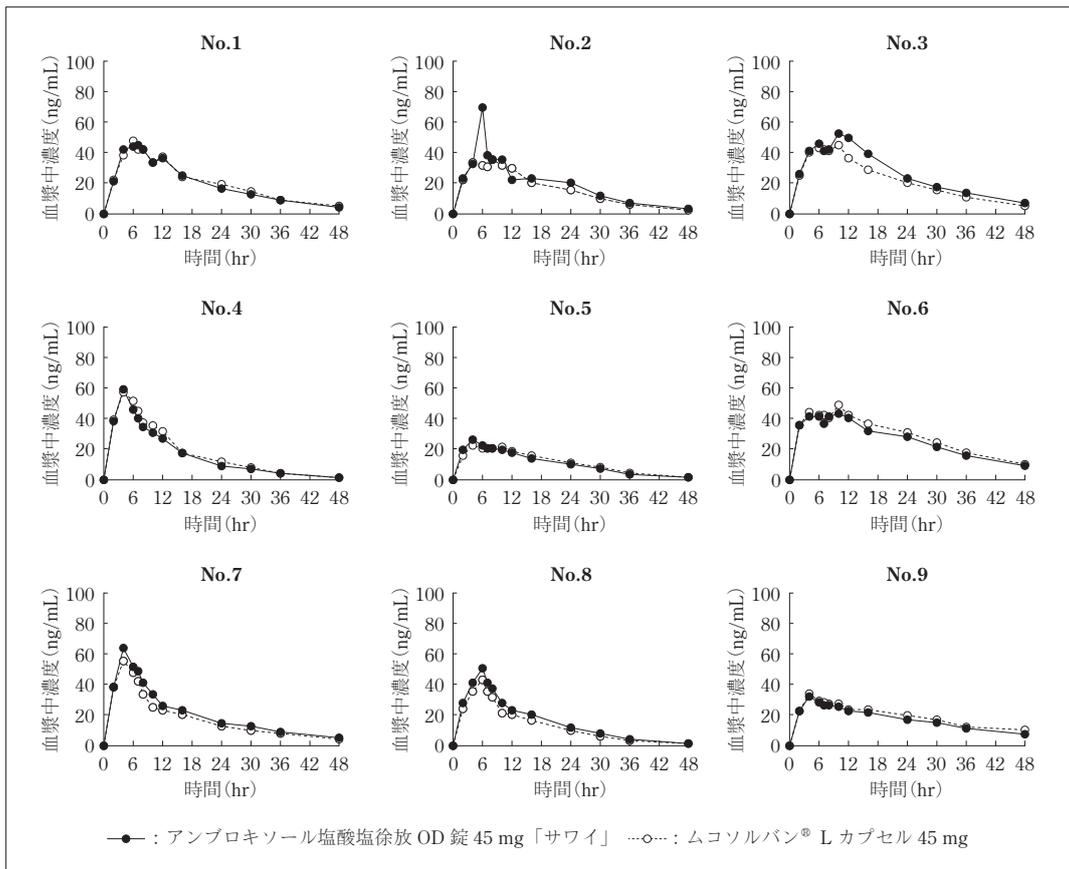


図2 絶食・水なし投与時の各被験者の血漿中アンプロキシロール濃度 (1)

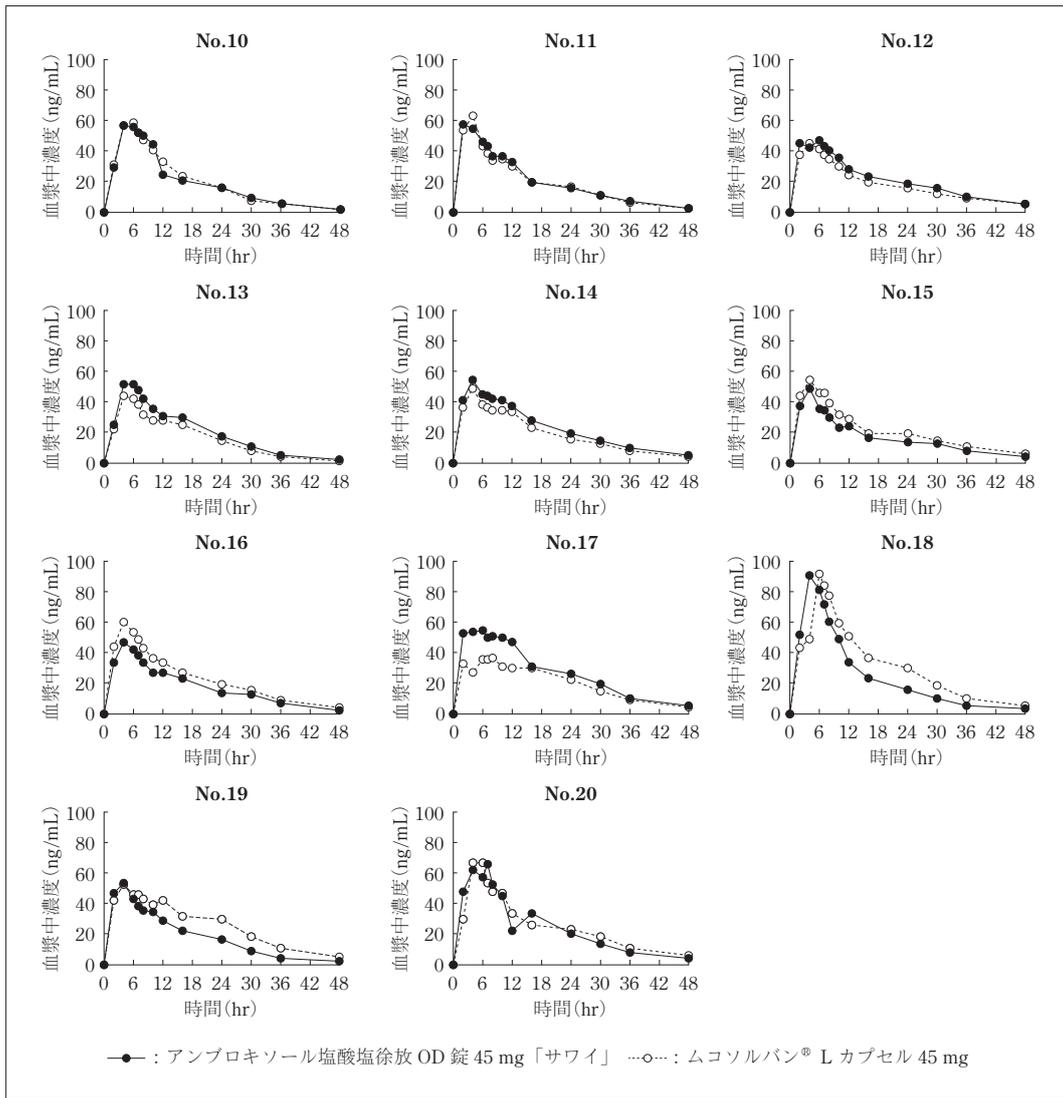


図2 絶食・水なし投与時の各被験者の血漿中アンプロキソール濃度 (2)

表5 絶食・水なし投与時の薬物動態パラメータ (n=20, 平均値±S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
アンプロキソール塩酸塩 徐放OD錠45mg「サワイ」	949.7 ± 192.2	1024.7 ± 222.7	53.4 ± 13.4	5.2 ± 2.1	0.0659 ± 0.0155	11.2 ± 3.3	15.6 ± 1.8	93.1 ± 5.0
ムコソルバン® Lカプセル45mg	956.3 ± 225.9	1042.2 ± 263.4	50.5 ± 14.5	5.4 ± 2.1	0.0649 ± 0.0161	11.5 ± 3.9	16.1 ± 1.7	92.4 ± 6.0
分散分析結果*	—	p = 0.8224	—	p = 0.5172	p = 0.4471	—	p = 0.0338	—

\* : p < 0.05 で有意差あり

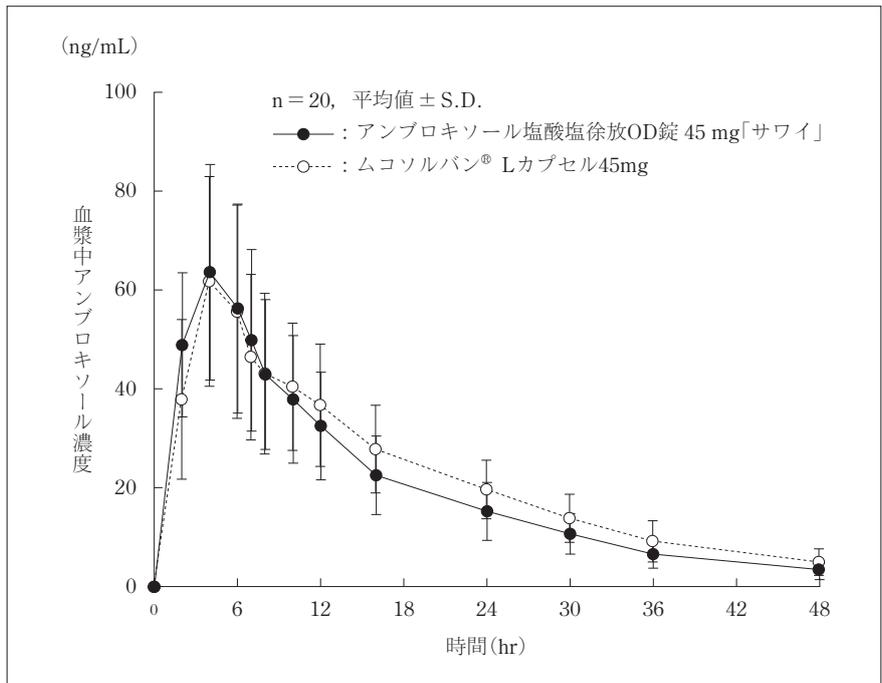


図3 絶食・水あり投与時の血漿中アンピロキシロール濃度

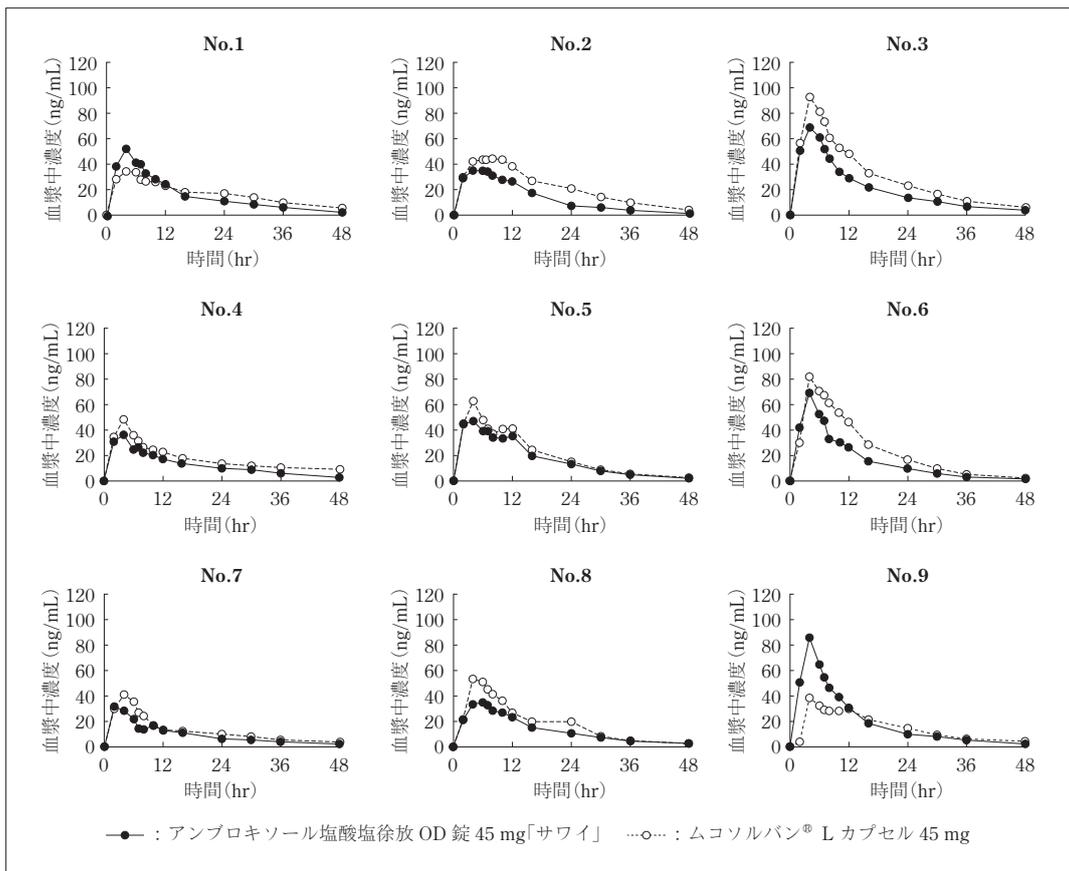


図4 絶食・水あり投与時の各被験者の血漿中アンピロキシロール濃度 (1)

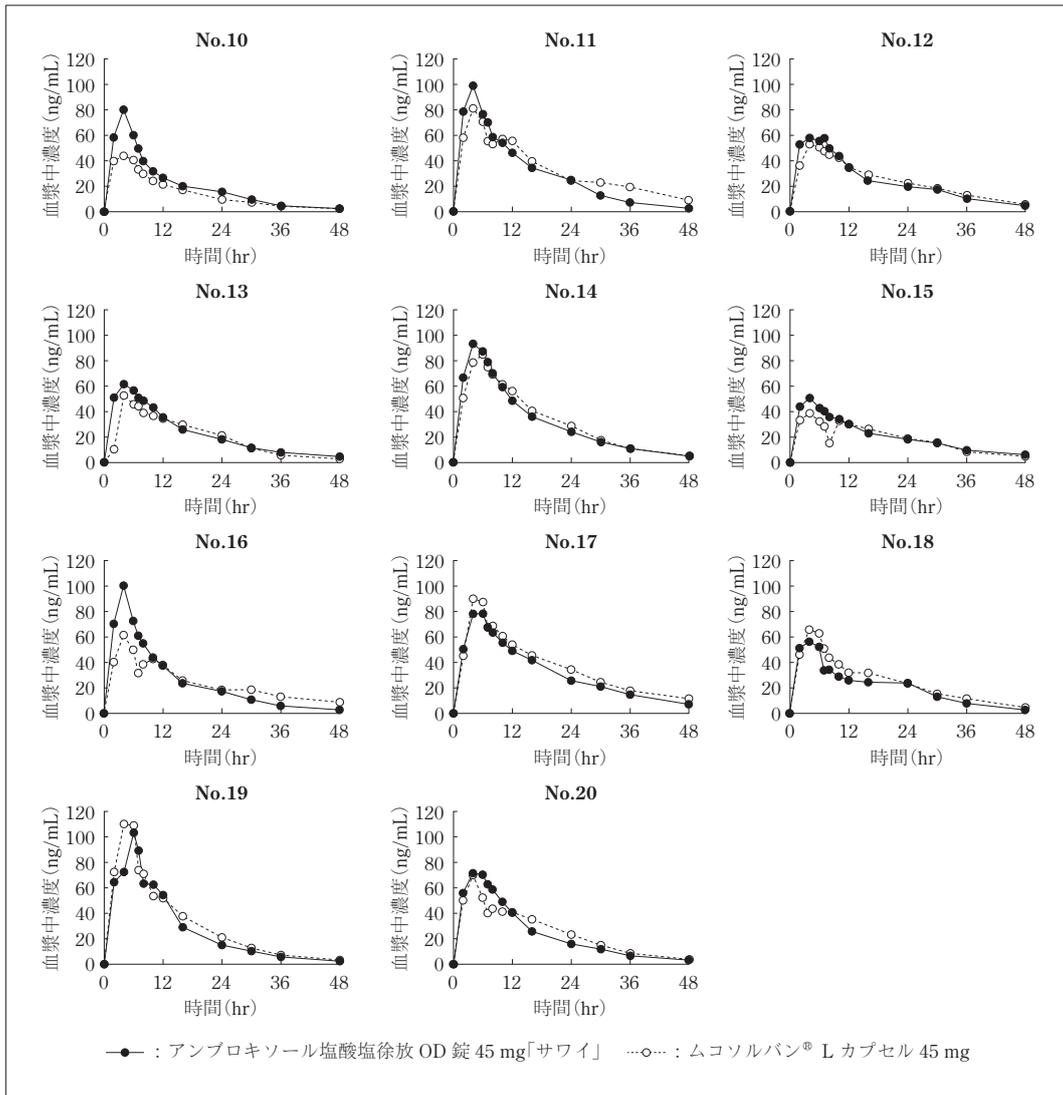


図4 絶食・水あり投与時の各被験者の血漿中アンプロキシソール濃度 (2)

表6 絶食・水あり投与時の薬物動態パラメータ (n=20, 平均値±S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
アンプロキシソール塩酸塩 徐放 OD 錠 45 mg「サワイ」	984.2 ± 306.0	1033.5 ± 323.6	65.5 ± 23.1	4.2 ± 0.9	0.0706 ± 0.0133	10.2 ± 2.1	14.0 ± 1.4	95.3 ± 2.7
ムコソルバン® L カプセル 45 mg	1088.7 ± 325.9	1191.9 ± 354.6	62.3 ± 21.4	4.3 ± 1.0	0.0602 ± 0.0161	12.6 ± 4.7	15.7 ± 1.6	91.5 ± 6.8
分散分析結果*	—	p = 0.0100	—	p = 0.7486	p = 0.0175	—	p = 0.0002	—

\* : p < 0.05 で有意差あり

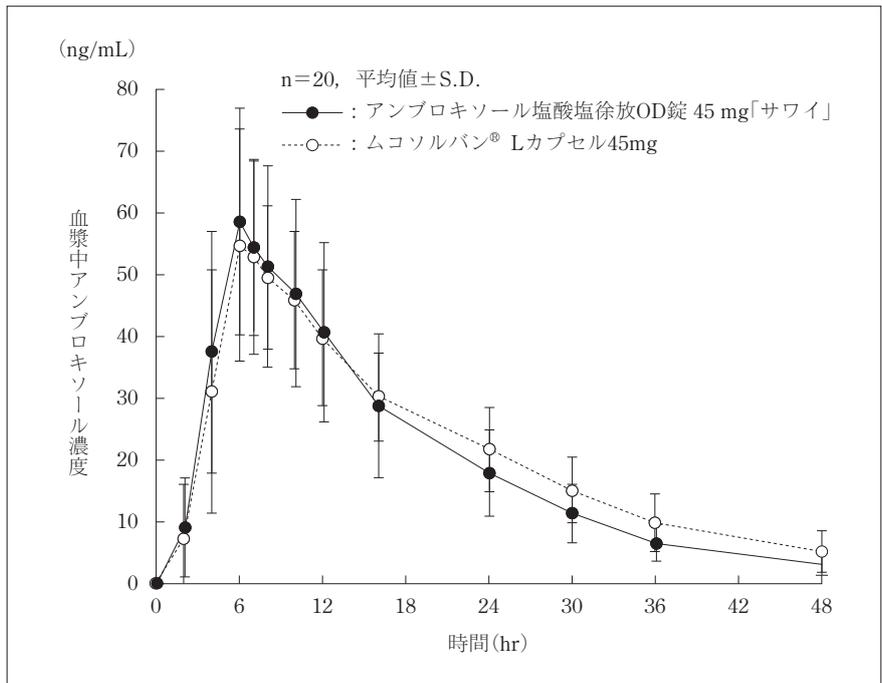


図5 食後・水なし投与時の血漿中アンプロキシール濃度

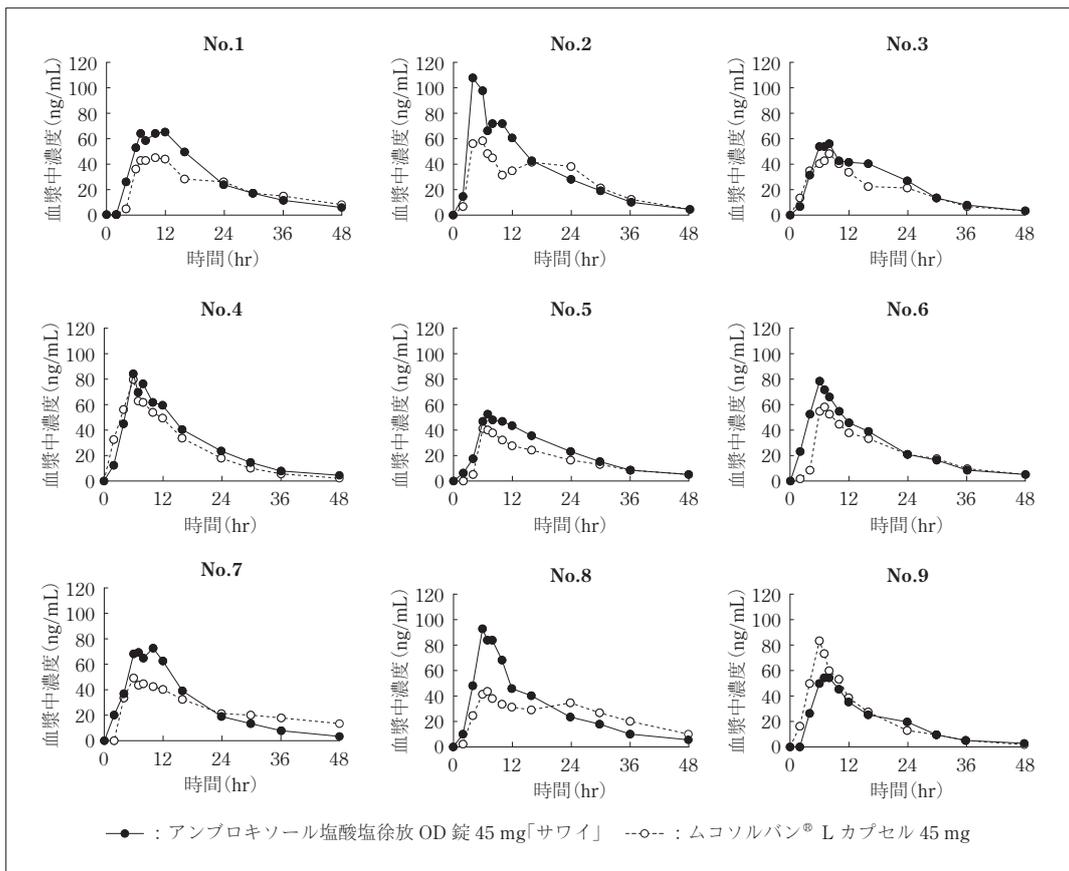


図6 食後・水なし投与時の各被験者の血漿中アンプロキシール濃度 (1)

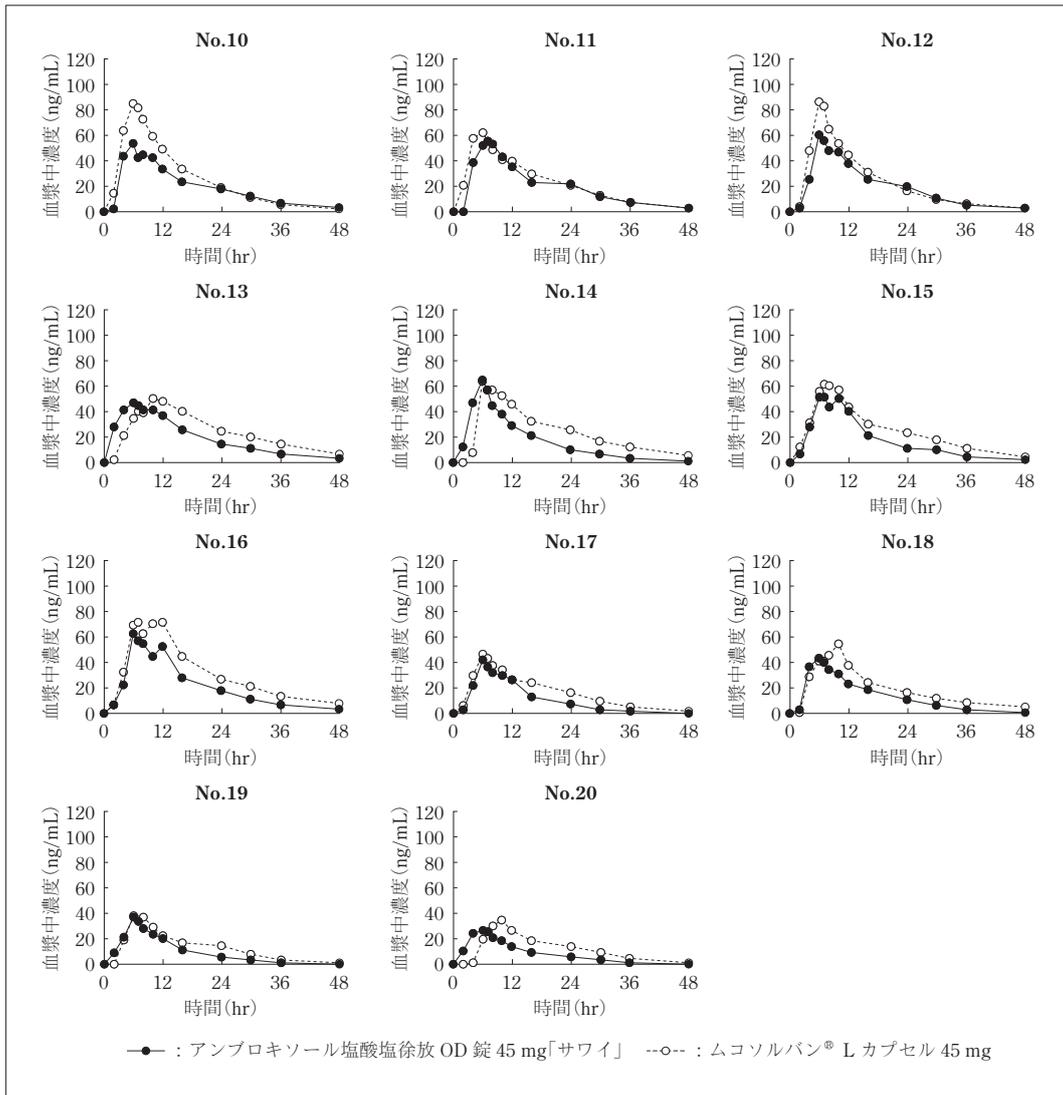


図6 食後・水なし投与時の各被験者の血漿中アンプロキシソール濃度 (2)

表7 食後・水なし投与時の薬物動態パラメータ (n=20, 平均値±S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
アンプロキシソール塩酸塩 徐放 OD 錠 45 mg「サワイ」	971.2 ± 329.4	1018.9 ± 354.9	60.7 ± 19.3	6.7 ± 1.7	0.0757 ± 0.0159	9.5 ± 1.7	15.2 ± 1.5	95.8 ± 1.8
ムコソルバン® L カプセル 45mg	1038.2 ± 229.0	1149.5 ± 312.1	58.4 ± 15.9	7.1 ± 1.6	0.0679 ± 0.0212	11.8 ± 6.3	17.3 ± 2.4	91.7 ± 8.3
分散分析結果*	—	p = 0.0010	—	p = 0.3501	p = 0.0745	—	p = 0.0036	—

\* : p < 0.05 で有意差あり

表8 生物学的同等性解析結果

		AUC <sub>t</sub>	Cmax
絶食・水なし	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.9325) ~ log(1.0704)	log(0.9866) ~ log(1.1553)
	対数値の平均値の差	log(0.9990)	log(1.0676)
絶食・水あり	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.8254) ~ log(0.9763)	log(0.9124) ~ log(1.1903)
	対数値の平均値の差	log(0.8977)	log(1.0421)
食後・水なし	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.8495) ~ log(0.9549)	log(0.9182) ~ log(1.1458)
	対数値の平均値の差	log(0.9006)	log(1.0257)

\* : log(0.80) ~ log(1.25)の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定する

められなかった。両製剤のAUC<sub>∞</sub>, MRTおよびkelに有意差が認められたが、これは検出力が高かった(1-β = 0.91, 0.99, 0.70)のためにわずかな差が有意な差として検出されたものと考えられた。

### 3) 生物学的同等性

血漿中アンプロキソール濃度より求めたAUC<sub>t</sub>およびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.8254) ~ log(0.9763)およびlog(0.9124) ~ log(1.1903)であり、いずれもlog(0.80) ~ log(1.25)の範囲内であった。したがって「絶食・水あり」の条件下で、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定された(表8)。

### 4) 安全性

有害事象は認められなかった。治験薬投与後の臨床検査で基準値から逸脱する例が散見されたが、いずれも臨床的に問題のないことを治験責任医師または治験分担医師が確認した。

## 3. 食後・水なし試験

### 1) 対象被験者

治験を終了した20例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20 ~ 29歳(平均22.8歳)、体重は52.9 ~ 74.4 kg(平均62.8 kg)、BMIは18.5 ~ 23.1(平均20.9)であった。

### 2) 血漿中薬物濃度

アンプロキソールの平均血漿中濃度推移を図5、各被験者の血漿中濃度推移を図6、薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表7に示した。血漿中アンプロキソール濃度は製剤間で類似した推移を示し、両製剤のkelおよびtmaxに有意差は認められなかった。両製剤のAUC<sub>∞</sub>およびMRTに有意差が認められたが、これは検出力が高かった(1-β = 0.98, 0.99)のためにわずかな差が有意

な差として検出されたものと考えられた。

### 3) 生物学的同等性

血漿中アンプロキソール濃度より求めたAUC<sub>t</sub>およびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.8495) ~ log(0.9549)およびlog(0.9182) ~ log(1.1458)であり、いずれもlog(0.80) ~ log(1.25)の範囲内であった。したがって「食後・水なし」の条件下で、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定された(表8)。

### 4) 安全性

有害事象は認められなかった。治験薬投与後の臨床検査で基準値から逸脱する例が散見されたが、いずれも臨床的に問題のないことを治験責任医師または治験分担医師が確認した。

## 考 察

今回、新たに開発されたジェネリック医薬品のアンプロキソール塩酸塩徐放OD錠45 mg「サワイ」と先発医薬品であるムコソルバン®Lカプセル45 mgの生物学的同等性を検証するため、「絶食・水なし」、「絶食・水あり」および「食後・水なし」の3投与条件下で2剤2期クロスオーバー試験を行った。

血漿中アンプロキソール濃度から求めたパラメータを用いて試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した結果、すべての条件下で両製剤のAUC<sub>t</sub>およびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80) ~ log(1.25)の範囲内であった。「絶食・水なし」ではMRT、「絶食・水あり」ではAUC<sub>∞</sub>, MRT, kel, 「食後・水なし」ではAUC<sub>∞</sub>, MRTで製剤間に有意差が認められたが、いずれも両製剤の治療効果および安全性に差を生じさせるものではないと考えられた。その他の参考パラメータ

では、製剤間に有意差は認められなかった。したがって、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定された。なお、本治験で有害事象は認められず、安全性に問題はなかった。

以上の試験結果から、アンプロキソール塩酸塩徐放OD錠45mg「サワイ」は、ムコソルバン®Lカプセル45mgと治療学的に同等であることが確認された。

#### 参 考 文 献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン〔平成9年12月22日医薬審第487号(平成13年5月31日医薬審発第786号,平成18年11月24日薬食審査発第1124004号および平成24年2月29日薬食審査発0229第10号にて一部改正)〕
- 2) (財)日本薬剤師研修センター 編: 医薬品承認申請ガイドブック2000, 薬事日報社, 東京, 2000