

アマレット®配合錠4番「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

中	道	昇 ^{1)*}
加	藤	智久 ²⁾
上	野	眞義 ²⁾
大	西	明弘 ^{3)**}

要 旨

新規ジェネリック医薬品のアマレット®配合錠4番「サワイ」と、先発医薬品であるカデュエット®配合錠4番との生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に絶食下单回投与による2剤2期のクロスオーバー試験を行った。

アムロジピンとアトルバスタチンの血漿中濃度を測定し、各有効成分の血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_t)と最高血漿中濃度(C_{max})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、両製剤のAUC_tとC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾の基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。したがって、アマレット®配合錠4番「サワイ」とカデュエット®配合錠4番は生物学的に同等であると判定された。なお、本試験において被験者5例に6件の有害事象が認められたが、いずれも軽度であり、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の結果から、アマレット®配合錠4番「サワイ」は、カデュエット®配合錠4番と治療学的に同等であることが確認された。

キーワード : アムロジピン, アトルバスタチン, 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

アムロジピンは、細胞膜の膜電位依存性カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させ、降圧作用や抗狭心症作用を発現する。アトルバスタチンは、血液中のコレステロール量を調節する主要臓器である肝臓のHMG-CoA還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、肝臓

のコレステロール合成を抑制する。わが国では、アムロジピンとアトルバスタチンの配合剤としてカデュエット®配合錠(ファイザー株式会社)が上市されている。

アマレット®配合錠4番「サワイ」は、1錠中にアムロジピンベシル酸塩6.94 mg(アムロジピンとして5 mg)およびアトルバスタチンカルシウム水和物10.85 mg(アトルバスタチンとして10 mg)を含有する製剤であり、先発医薬品であるカ

1) 医療法人社団 新東会 横浜みのるクリニック

2) 沢井製薬株式会社 開発部

3) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学 消化器・肝臓内科/慈恵第三病院 中央検査部

* : 治験責任医師 ** : 医学専門家

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
アマルエット [®] 配合錠4番「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルムコーティング錠	1錠中、アムロジピンベシル酸塩6.94 mg (アムロジピンとして5 mg) およびアトルバスタチンカルシウム水和物10.85 mg (アトルバスタチンとして10 mg) を含有
カデュエット [®] 配合錠4番	ファイザー株式会社		

表2 治験デザイン

	被験者数	第I期	休業期間	第II期
予試験	12	カデュエット [®] 配合錠4番	14日間	アマルエット [®] 配合錠4番「サワイ」
	12	アマルエット [®] 配合錠4番「サワイ」		カデュエット [®] 配合錠4番
本試験	18	カデュエット [®] 配合錠4番	14日間	アマルエット [®] 配合錠4番「サワイ」
	18	アマルエット [®] 配合錠4番「サワイ」		カデュエット [®] 配合錠4番

デュエット[®]配合錠4番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として沢井製薬株式会社で開発された。

今回、アマルエット[®]配合錠4番「サワイ」とカデュエット[®]配合錠4番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」に従って生物学的同等性試験を実施した。

生物学的同等性の検証に必要な条件を設定するため、予試験を実施し、予試験の結果をもとに本試験を実施することとした。ただし、予試験で両製剤の生物学的同等性が検証された場合、本試験は実施しないこととした。また、本試験の結果、被験者数の追加が必要と認められた場合、本試験と同一の治験デザイン（被験者数を除く）による例数追加試験を実施するが、予試験が本試験と同一の治験デザイン（被験者数を除く）により実施された場合、予試験を例数追加試験として扱い、本試験との併合解析を行うこととした。なお、生物学的同等性の評価は、有効成分ごとに行った。

I 対象と方法

本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)に則り、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、2012年7月から同年11月の間に医療法人社団 新東会 横浜みのるクリニックで実施された。

1. 治験薬

本治験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

2. 被験者

本治験では、20歳以上40歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。

治験薬投与前4週間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、治験責任医師が治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、あらかじめ治験の目的、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. 治験デザインおよび投与方法

治験デザインは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。休業期間は14日間とした(表2)。

治験薬投与日の朝の諸検査で健康状態に問題がないと判断された被験者に対し、10時間以上の絶食下で、治験薬1錠を水150 mLとともに経口投与した。なお、治験薬投与後4時間は絶食、投与後1時間は絶飲とした。

4. 被験者の管理

治験期間中は、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。各期の治験薬投与前日(入院日)から投与後72時間(退院日)の諸検査終了時までには、被験者を実施医療機関に入院させ、管理した。入院期間中の食事は、各期同一の献立とした。各期の退院後から投与後120時間(来院日)までの期間も、入院期間中と同様の管理項目を被験者に遵守

表3 治験スケジュール表

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	血漿中濃度測定 (アムロジピン)	血漿中濃度測定 (アトルバスタチン)	見 自覚症状・他覚所	医師の診察	数 体温・血圧・脈拍	12誘導心電図	臨床検査	食 事
入院1日目 (入院日)	15:00	入 院									
	19:00	—								○	○
入院2日目 (投与日)	7:00	—		○	○		○	○	○		
	9:00	0	○								
	9:20	0.33			○						
	9:40	0.67			○						
	10:00	1			○						
	10:20	1.33			○						
	10:40	1.67			○						
	11:00	2		○	○						
	12:00	3		○	○						
	13:00	4		○	○						○
	14:00	5		○	○						
	15:00	6		○	○		○	○	○		
	17:00	8		○	○						
	19:00	—									○
21:00	12		○	○							
入院3日目	9:00	24		○	○		○	○			○
	13:00	—									○
	19:00	—									○
入院4日目	21:00	36		○	○						
	9:00	48					○	○			○
	13:00	—									○
入院5日目 (退院日)	19:00	—									○
	9:00	72		○			○	○	○		
来院日	10:00	退 院									
	9:00	入 院									
	11:00	120		○			○	○	○	○	
	11:00	退 院									

表4 観察検査項目

診 察	医師の診察
身体所見 ^{*1}	身長, 体重, BMI
生理学的検査	血圧, 脈拍数, 体温, 12誘導心電図
血液学的検査	赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 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, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, ALP, LD, γ-GT, コリンエステラーゼ, CK, ナトリウム, カリウム, クロール, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖
尿 検 査	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 比重, pH, ケトン体, ビリルビン, 潜血
免疫学的検査 ^{*1}	HBs抗原, 梅毒定性, HCV抗体, HIV抗原・抗体
尿中薬物検査 ^{*1}	フェンシクリジン類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 覚せい剤, 大麻, モルヒネ系麻薬, パルビツール酸および三環系抗うつ剤

^{*1}: 事前検診で実施した

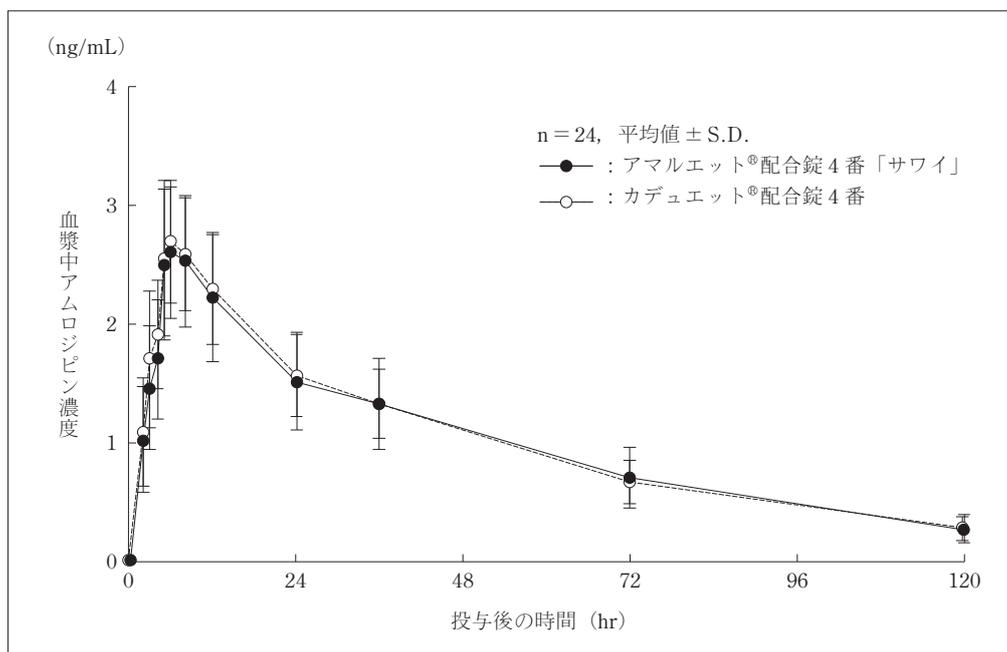


図1 血漿中アムロジピン濃度

させた。

5. 観察検査項目・時期

治験スケジュール表に従い, 各観察検査を実施した(表3, 表4)。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

治験薬投与前, 投与後2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 72, 120時間(合計12時点)の血漿中アムロジピン濃度と, 治験薬投与前, 投与後0.33, 0.67, 1, 1.33, 1.67, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36時間(合計15時点)の血漿中アトルバスタ

チン濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

有効成分ごとに, 最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_t)と最高血漿中濃度(C_{max})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_∞, MRTおよびkelの対数値, ならびにt_{max}の実数値について分散分析を行い, 両製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, 両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値

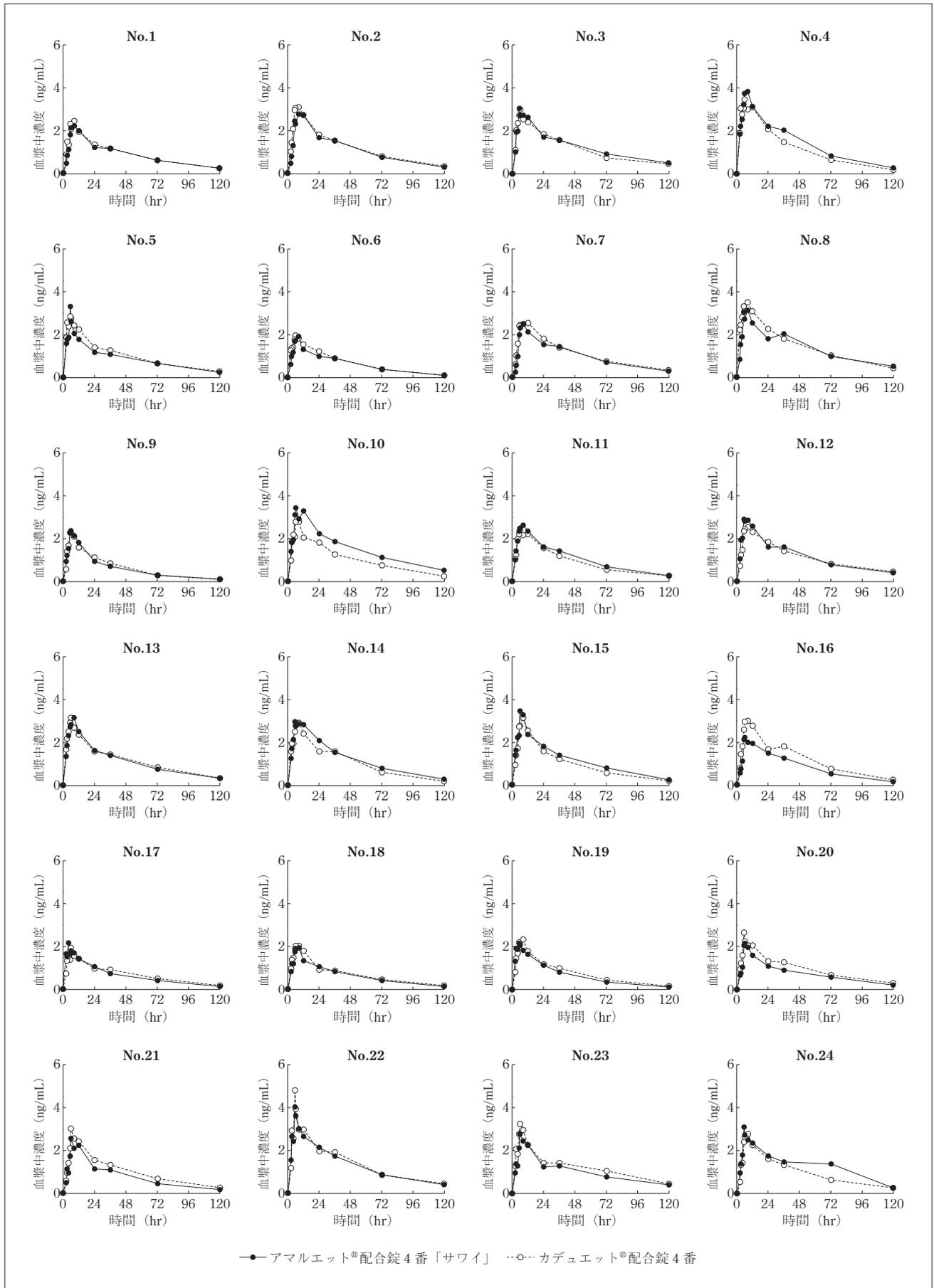


図2 各被験者の血漿中アムロジピン濃度

表5 アムロジピンの薬物動態パラメータ (n=24, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
アマルエット®配合錠4番 「サワイ」	122.544 ± 33.484	137.806 ± 40.812	2.791 ± 0.593	6.38 ± 1.38	0.019 ± 0.003	36.61 ± 5.88	38.77 ± 2.98	89.6 ± 3.8
カデュエット®配合錠4番	123.449 ± 26.393	138.758 ± 32.709	2.839 ± 0.614	6.92 ± 1.61	0.019 ± 0.003	36.51 ± 6.06	38.24 ± 2.67	89.5 ± 3.8
分散分析結果 ^{*2}	—	p=0.5117	—	p=0.1829	p=0.8620	—	p=0.2329	—

*2: p < 0.05 で有意差あり

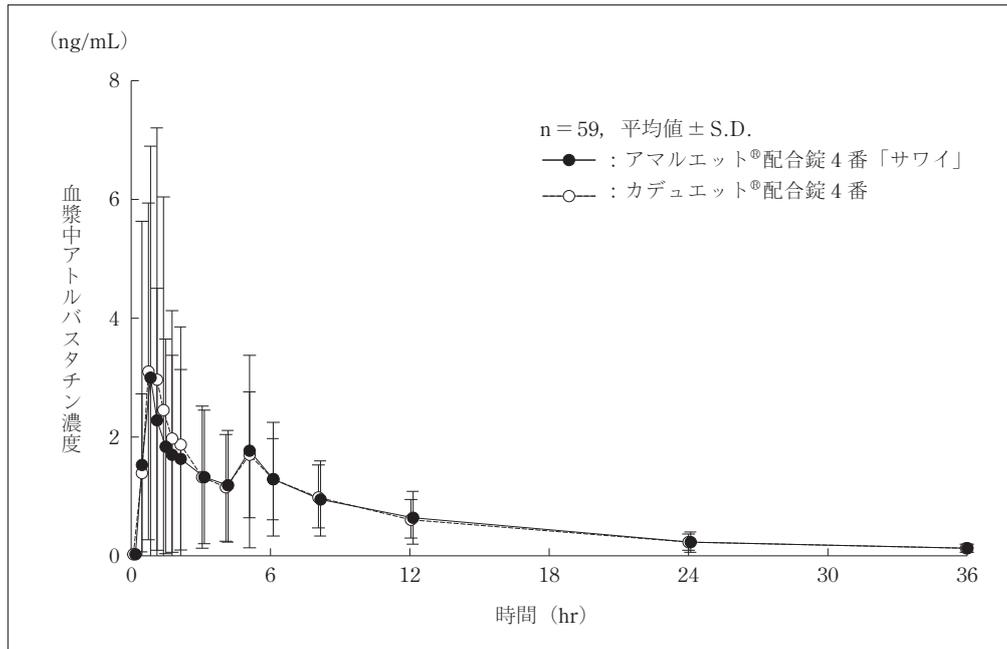


図3 血漿中アトルバスタチン濃度

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、両製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、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（明らかに関連あり、おそらく関連あり、関連あるかもしれない、関連なし）を判定することとした。なお、有害事象のうち、治験薬との関連が否定されないものを副作用とした。

II 結 果

1. 対象被験者

予試験の被験者24例をアムロジピンの薬物動態の評価対象とし、予試験と本試験を併合した59例

をアトルバスタチンの薬物動態の評価対象とした。また、有害事象により中止した1例を含む60例を安全性の評価対象とした。

2. 血漿中薬物濃度

アムロジピン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。血漿中アムロジピン濃度は製剤間で類似した推移を示し、両製剤のAUC_∞、MRT、kelおよびtmaxに有意差は認められなかった。同様に、アトルバスタチン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。血漿中アトルバスタチン濃度は製剤間で類似した推移を示したが、両製剤のAUC_∞とMRTに有意差が認められた。tmaxとkelには有意差は認めら

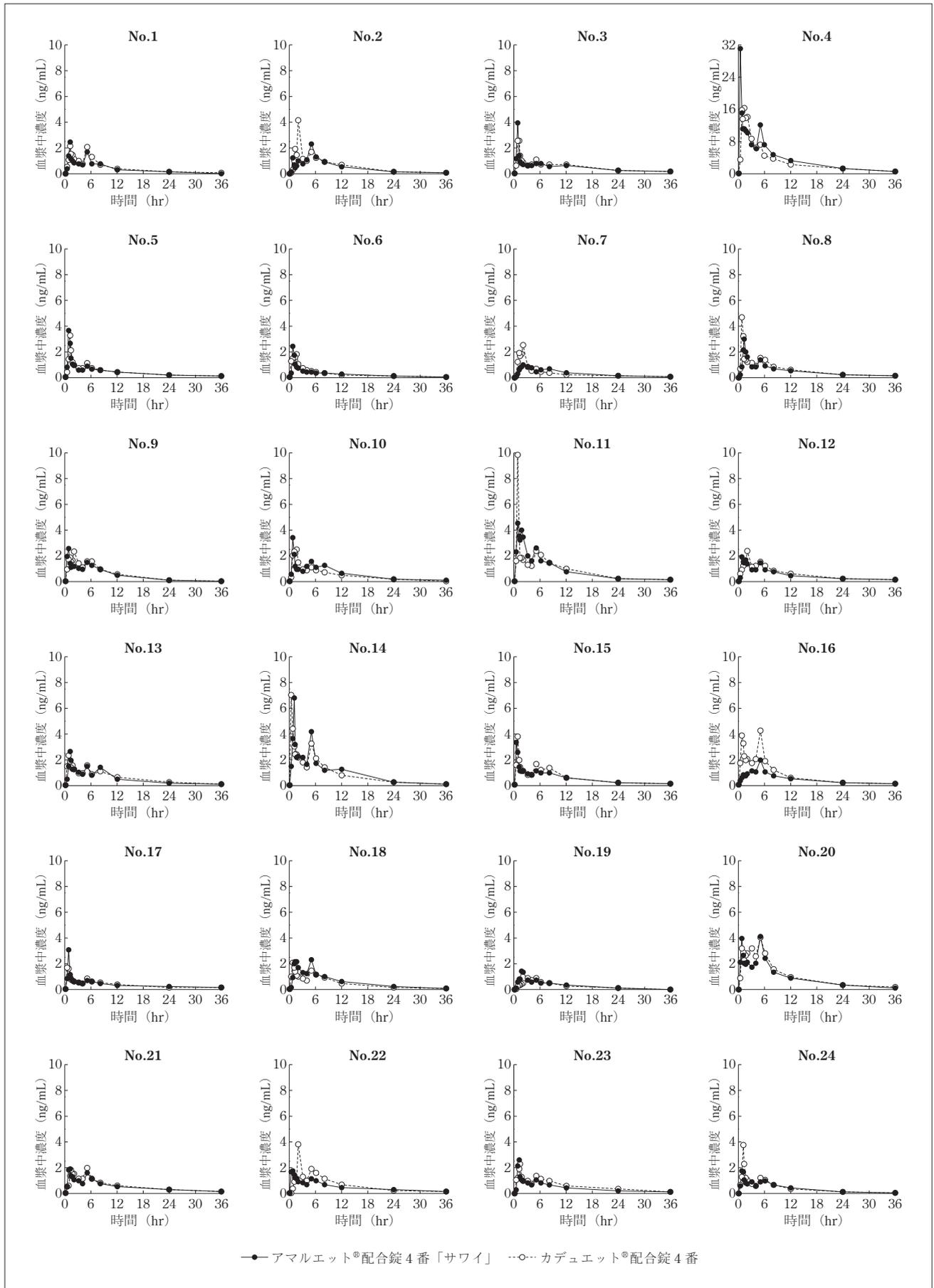


図4 各被験者の血漿中アトルバスタチン濃度 (1)

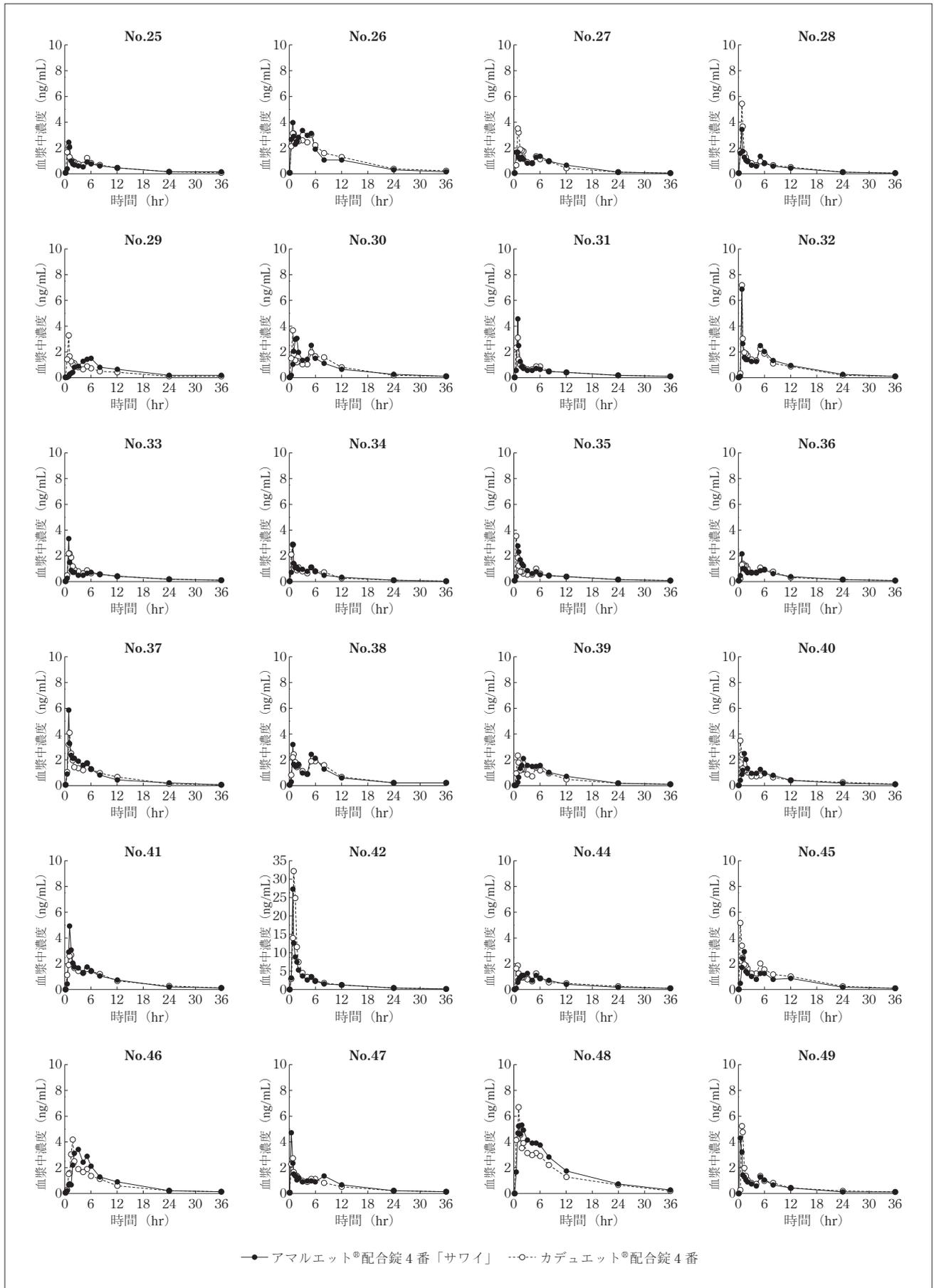


図4 各被験者の血漿中アトルバスタチン濃度 (2)

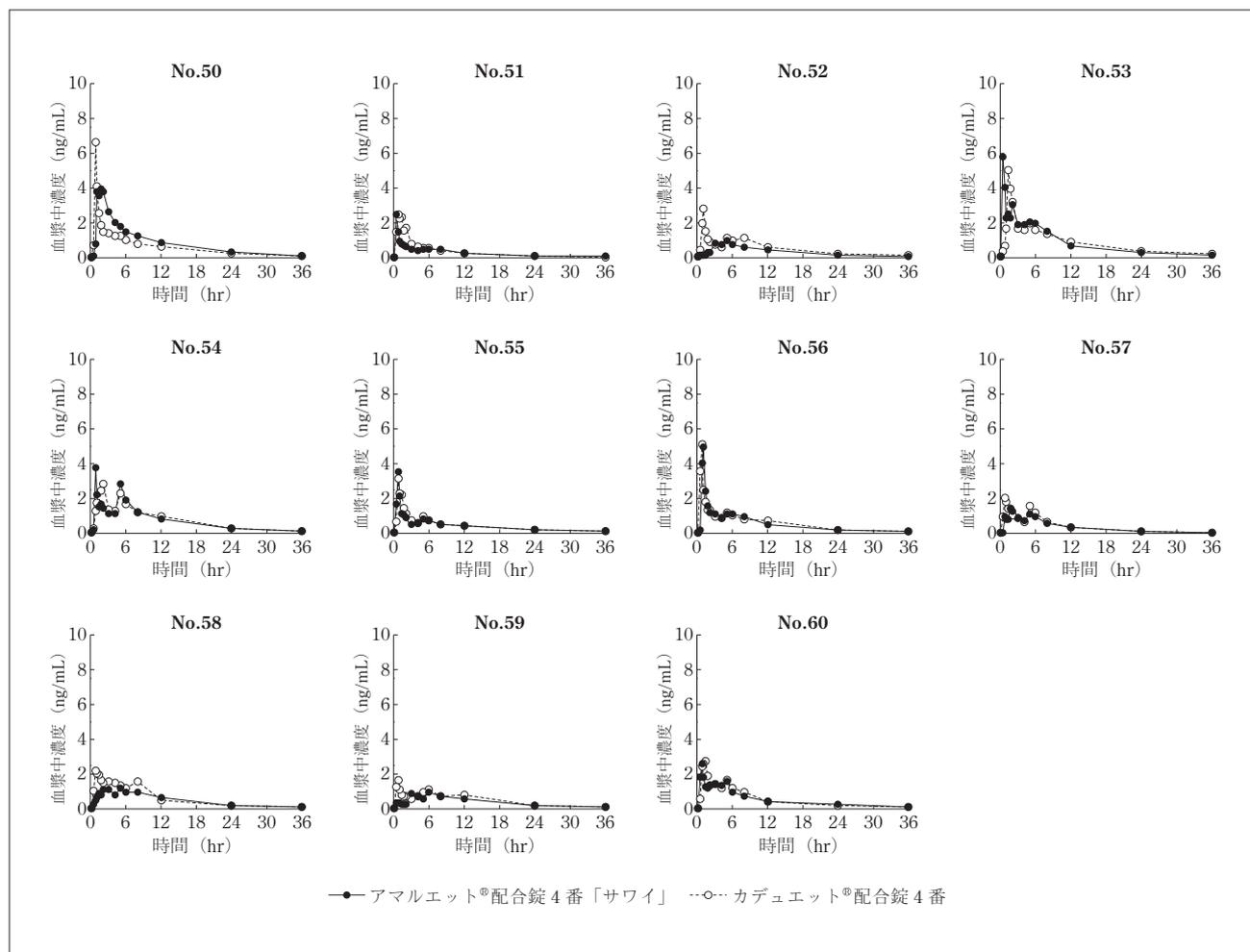


図4 各被験者の血漿中アトルバスタチン濃度 (3)

表6 アトルバスタチンの薬物動態パラメータ (n=59, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
アマルエット®配合錠4番 「サワイ」	21.7903 ± 17.1755	23.2305 ± 17.8418	3.9715 ± 4.9858	1.54 ± 1.59	0.078 ± 0.015	9.23 ± 2.02	9.50 ± 1.07	93.2 ± 3.4
カデュエット®配合錠4番	22.2609 ± 14.4027	23.6921 ± 14.9808	4.1338 ± 4.3887	1.23 ± 1.13	0.079 ± 0.016	9.17 ± 1.77	9.17 ± 1.11	93.6 ± 3.0
分散分析結果 ^{*2}	—	p=0.0310	—	p=0.1665	p=0.8754	—	p=0.0054	—

*2: p<0.05で有意差あり

れなかった。

3. 生物学的同等性

血漿中アムロジピン濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.93)～log(1.03) および log(0.94)～log(1.03) であり、いずれも log(0.80)～log(1.25) の範囲内であった。また、血漿中アトルバスタチン濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の

90%信頼区間は、log(0.92)～log(0.99) および log(0.82)～log(0.99) 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、アマルエット®配合錠4番「サワイ」とカデュエット®配合錠4番は生物学的に同等であると判定された(表7)。

4. 安全性

本治験において、被験者5例に6件の有害事象

表7 生物学的同等性解析結果

		AUC _t	Cmax
アムロジピン	対数値の平均値の差の90%信頼区間 ^{*3}	log(0.93)～log(1.03)	log(0.94)～log(1.03)
	対数値の平均値の差	log(0.98)	log(0.98)
アトルバスタチン	対数値の平均値の差の90%信頼区間 ^{*3}	log(0.92)～log(0.99)	log(0.82)～log(0.99)
	対数値の平均値の差	log(0.95)	log(0.90)

^{*3}: 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

表8 有害事象一覧

被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
3	ケトン体異常	軽度	アマルエット [®] 配合錠4番「サワイ」	回復	関連なし
10	CK 高値	軽度	カデュエット [®] 配合錠4番	回復	関連なし
22	CK 高値	軽度	アマルエット [®] 配合錠4番「サワイ」	回復	関連なし
23	総ビリルビン高値	軽度	カデュエット [®] 配合錠4番	回復	関連なし
	CK 高値	軽度	アマルエット [®] 配合錠4番「サワイ」	回復	関連なし
43 (中止)	ALT 高値	軽度	アマルエット [®] 配合錠4番「サワイ」	— ^{*4}	関連あるかもしれない

^{*4}: 被験者の自己都合により来院できなかったため、電話で体調に問題がないことを確認した。

が認められたが、いずれも軽度で、被験者の安全性に問題はないことが確認された(表8)。

考 察

今回、新たに開発されたジェネリック医薬品のアマルエット[®]配合錠4番「サワイ」について、先発医薬品であるカデュエット[®]配合錠4番との生物学的同等性を検証した。

日本人健康成人男性を対象に2剤2期のクロスオーバー試験を行い、血漿中アムロジピン濃度および血漿中アトルバスタチン濃度から求めたパラメータを用いて生物学的同等性を評価した。その結果、両製剤のAUC_t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。参考パラメータの分散分析において、アトルバスタチンのAUC_∞とMRTに製剤間差が認められたが、これは検出力が非常に高かったことによりわずかな差が有意な差として検出されたものであり、両製剤の有効性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。アトルバスタチンのその他のパラメータ、ならびにアムロジピンのすべて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、アマルエット[®]配合錠4番「サワイ」とカデュエット[®]配合錠4番は生物学的に同等であると判定された。なお、本治験において被験者5例に6件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で、被験者の安全性に問題ないことが確認された。

以上の試験結果から、アマルエット[®]配合錠4番「サワイ」は、カデュエット[®]配合錠4番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)〕