

アムバロ[®]配合錠「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

竹	内	讓 ^{1)*}
小	川	志 麻 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ムバロ[®]配合錠「サワイ」と、先発医薬品であるエックスフォー
ジ[®]配合錠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単回投与に
よる2剤2期のクロスオーバー試験を行った。

バルサルタンとアムロジピ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、アムバロ[®]配合錠「サワイ」とエックスフォージ[®]配合錠は生
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2例に4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、アムバロ[®]配合錠「サワイ」は、エックスフォージ[®]配合錠と治療学的に同
等であることが確認された。

キーワード : バルサルタン, アムロジピン, 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

バルサルタンは、アンジオテンシンII受容体のサブ
タイプであるAT1受容体に結合し、昇圧系とし
て作用するアンジオテンシンIIに対して拮抗するこ
とによって降圧効果を発揮する。アムロジピンは、
電位依存性カルシウムチャンネルに結合し、細胞内へ
のカルシウム流入を抑制することで末梢血管の平滑
筋を弛緩させて降圧効果を発揮する。わが国では、

バルサルタンとアムロジピンの配合剤としてエック
スフォージ[®]配合錠 (ノバルティスファーマ株式会
社) が上市されている。

アムバロ[®]配合錠「サワイ」は、1錠中にバルサ
ルタン80mgおよびアムロジピンベシル酸塩6.93
mg (アムロジピンとして5mg) を含有する製剤で
あり、先発医薬品であるエックスフォージ[®]配合錠
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。

1) 一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院

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
アムパロ [®] 配合錠「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, バルサルタン 80 mg および アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg (アムロジピンとして 5 mg) を含有
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		

表2 治験デザイン

被験者数	第I期	休業期間	第II期
12	エックスフォージ [®] 配合錠	14日間	アムパロ [®] 配合錠「サワイ」
12	アムパロ [®] 配合錠「サワイ」		エックスフォージ [®] 配合錠

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 (バルサルタン)	血漿中濃度測定 (アムロジピン)	自覚症状・他覚所見	医師の診察	体温・血圧・脈拍数	12誘導心電図	臨床検査	食事	
												入院
入院1日目 (入院日)	18:00	入院										
	19:00	—										○
入院2日目 (投与日)	7:00	—		○	○		○	○	○	○		
	9:00	0	○									
	9:30	0.5		○	○							
	10:00	1		○	○							
	11:00	2		○	○							
	12:00	3		○	○							
	13:00	4		○	○							○
	14:00	5		○	○							
	15:00	6		○	○		○	○	○			
	16:00	7		○	○							
	17:00	8		○	○							
	19:00	10										○
21:00	12			○	○							
入院3日目	9:00	24		○	○		○	○			○	
	13:00	—									○	
	19:00	—									○	
入院4日目	9:00	48			○		○	○			○	
	13:00	—									○	
	19:00	—									○	
入院5日目 (退院日)	9:00	72			○		○	○	○			
	11:00	退院										
来院日	13:00	124			○		○	○	○	○		
	—	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, 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TP抗体, RPR法, 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

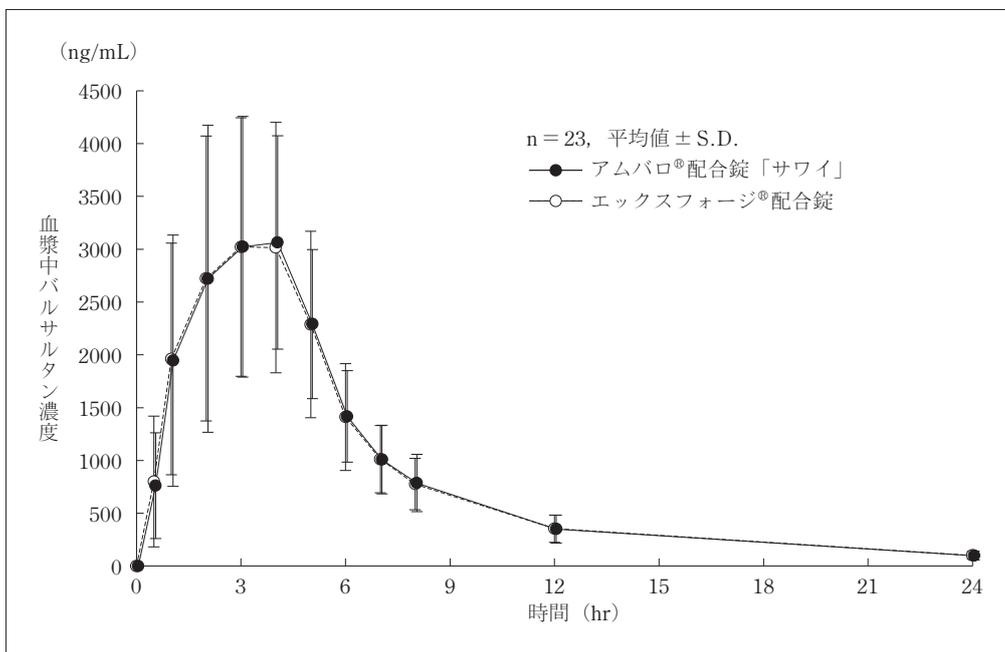


図1 血漿中パルサルタン濃度

今回, アムパロ®配合錠「サワイ」とエックスフォージ®配合錠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。

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, 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, 2015年8月から同年9月の間に一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院で実施された。

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歳以上45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。

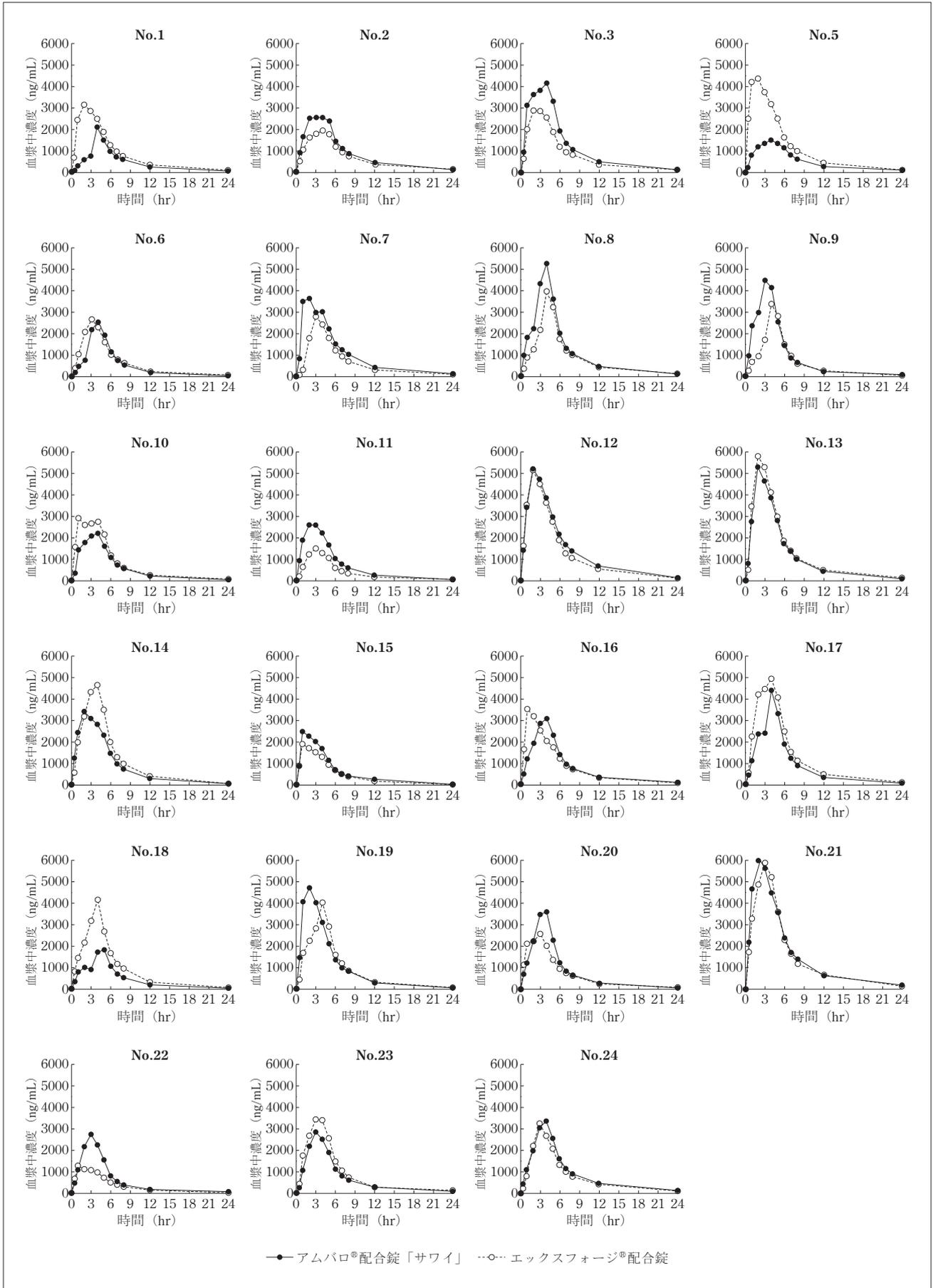


図2 各被験者の血漿中バルサルタン濃度

表5 バルサルタンの薬物動態パラメータ (n=23, 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 _∞ (%)
アムパロ [®] 配合錠「サワイ」	20727.3 ± 7240.6	21530.9 ± 7533.6	3477.5 ± 1240.9	3.13 ± 1.06	0.126 ± 0.012	5.55 ± 0.53	5.81 ± 0.56	96.2 ± 1.2
エックスフォージ [®] 配合錠	20728.8 ± 7283.0	21593.5 ± 7492.0	3481.5 ± 1268.2	2.74 ± 1.10	0.124 ± 0.017	5.77 ± 1.30	5.80 ± 0.45	95.8 ± 2.8
分散分析結果 ^{*2}	—	p=0.9723	—	p=0.2165	p=0.4526	—	p=0.9756	—

*2: p < 0.05 で有意差あり

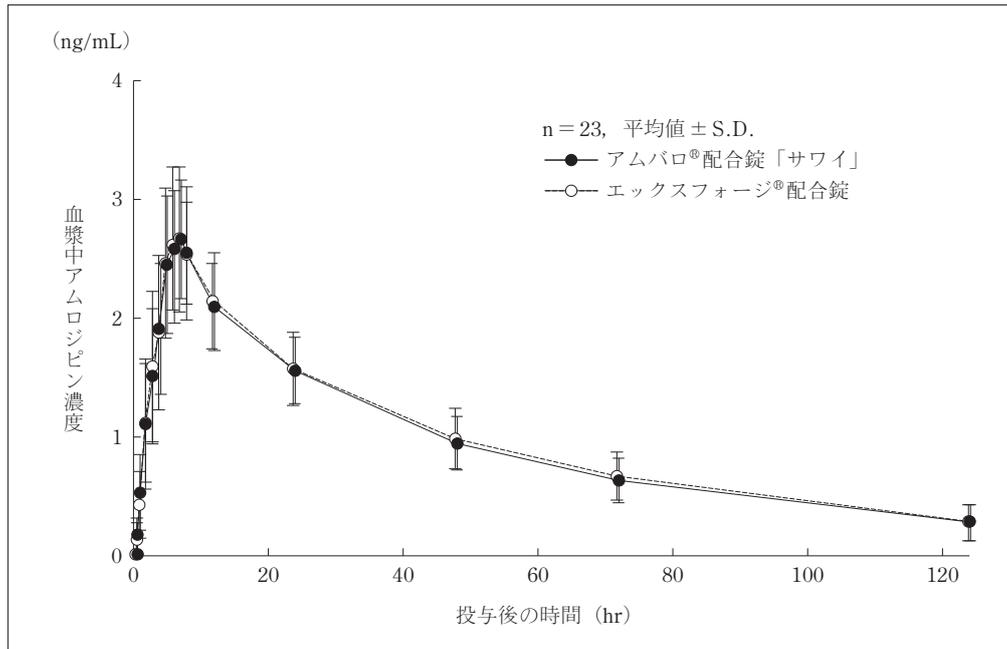


図3 血漿中アムロジピン濃度

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。休薬期間は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、投与前後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124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, 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0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24時間(合計12時点)の血漿中バルサルタン濃度と、治験薬投与前、投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 48, 72, 124時間(合計15時点)の血漿中アムロジピン濃度をLC/MS法で測定した。

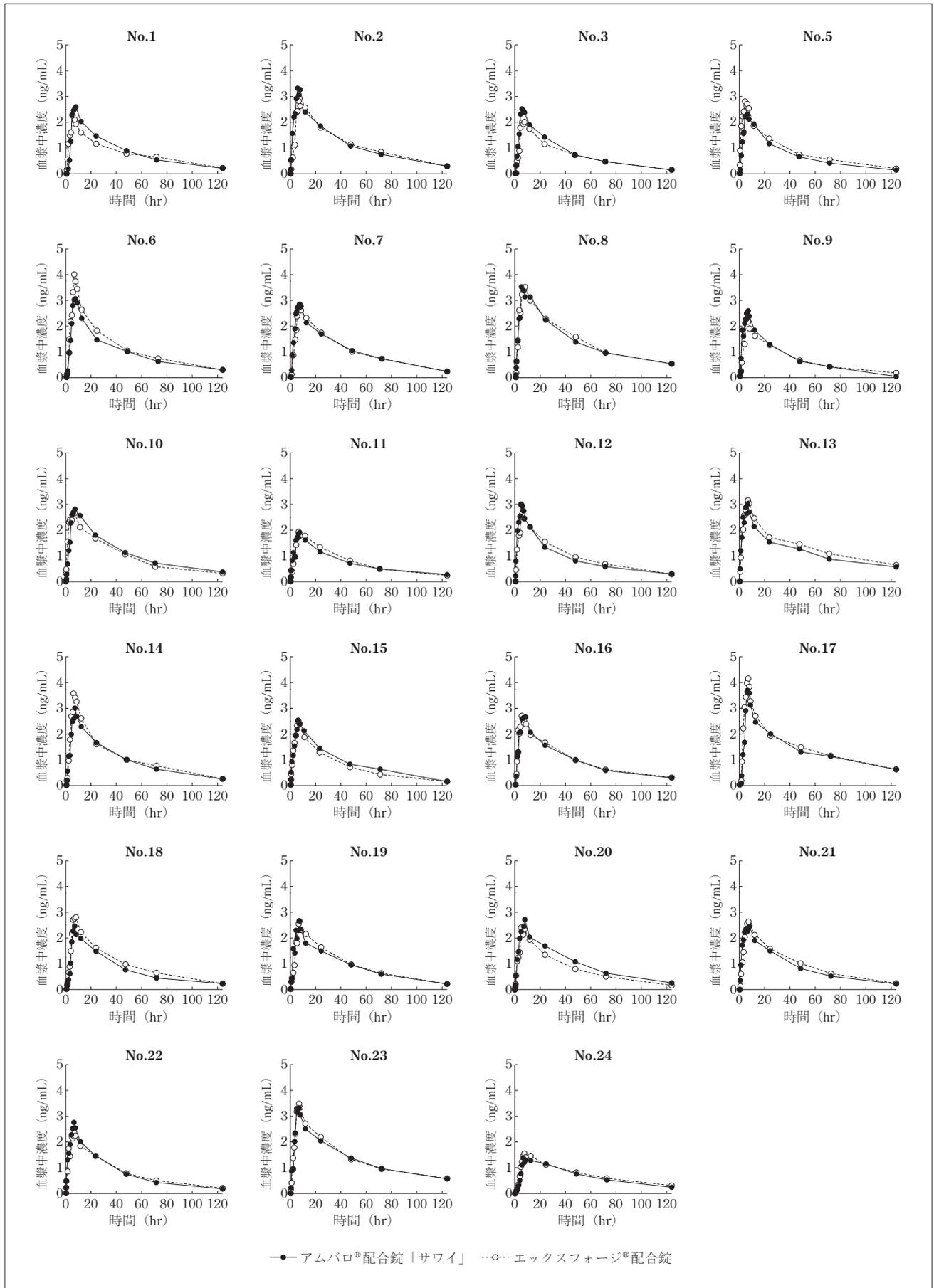


図4 各被験者の血漿中アムロジピン濃度

表6 アムロジピンの薬物動態パラメータ (n=23, 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 _∞ (%)
アムバロ [®] 配合錠「サワイ」	117.702 ± 25.625	136.833 ± 38.703	2.733 ± 0.492	6.78 ± 0.95	0.017 ± 0.004	42.41 ± 11.12	39.35 ± 3.63	87.4 ± 6.1
エックスフォージ [®] 配合錠	120.743 ± 28.761	138.993 ± 41.066	2.766 ± 0.649	6.48 ± 1.08	0.018 ± 0.003	40.91 ± 8.80	39.89 ± 3.05	88.1 ± 5.2
分散分析結果 ^{*2}	—	p=0.5802	—	p=0.3705	p=0.3722	—	p=0.1359	—

^{*2}: p < 0.05 で有意差あり

表7 両製剤の生物学的同等性解析結果

		AUC _t	Cmax
バルサルタン	対数値の平均値の差の90%信頼区間 ^{*3}	log(0.88) ~ log(1.15)	log(0.87) ~ log(1.17)
	対数値の平均値の差	log(1.01)	log(1.01)
アムロジピン	対数値の平均値の差の90%信頼区間 ^{*3}	log(0.94) ~ log(1.02)	log(0.95) ~ log(1.05)
	対数値の平均値の差	log(0.98)	log(1.00)

^{*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
4	発疹	軽度	エックスフォージ [®] 配合錠	回復	おそらく関連あり
	発赤	軽度	エックスフォージ [®] 配合錠	回復	おそらく関連あり
	掻痒感	軽度	エックスフォージ [®] 配合錠	回復	おそらく関連あり
17	ALT上昇	軽度	アムバロ [®] 配合錠「サワイ」	回復	おそらく関連あり

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)と最高血漿中濃度(Cmax)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、並びにtmax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Cmax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。

II 結果

1. 対象被験者

治験を終了した23例を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24例を安全性の評価対象とした。

2. 血漿中薬物濃度

バルサルタ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。血漿中バルサルタ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、アムロジピ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。

3. 生物学的同等性

血漿中バルサルタン濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.88)～log(1.15) および log(0.87)～log(1.17) であり、いずれも log(0.80)～log(1.25) の範囲内であった。また、血漿中アムロジピン濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.94)～log(1.02) および log(0.95)～log(1.05) 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、アムバロ[®]配合錠「サワイ」とエックスフォージ[®]配合錠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2例に4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

ムバロ[®]配合錠「サワイ」について、先発医薬品であるエックスフォージ[®]配合錠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、血漿中バルサルタン濃度および血漿中アムロジピ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。また、すべての参考パラメータで製剤間に有意差は認められなかった。したがって、アムバロ[®]配合錠「サワイ」とエックスフォージ[®]配合錠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2例に4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、アムバロ[®]配合錠「サワイ」は、エックスフォージ[®]配合錠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)〕