

生物学的同等性試験

テラムロ配合錠AP「ニプロ」

(胆汁排泄型持続性AT₁受容体ブロッカー/持続性Ca拮抗薬合剤)

テラムロ配合錠AP「ニプロ」について、下記の省令等に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験及び血中濃度測定)を実施した。

- ・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日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号)(以下、同等性試験ガイドライン)

I. 試料

試験製剤: テラムロ配合錠AP「ニプロ」(1錠中にテルミサルタン40mg及びアムロジピン5mgを含有)

標準製剤: 配合錠 (1錠中にテルミサルタン40mg及びアムロジピン5mgを含有)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

| 装置 | 成分 | 回転数 | 試験液 | 試験液量 | 温度 | 製剤の投与数 |
|------|---------|---------|--------|--------|-----------|---------|
| パドル法 | テルミサルタン | 50 rpm | pH 1.2 | 900 mL | 37±0.5 °C | 1錠/バツセル |
| | | | pH 3.5 | | | |
| | | | pH 6.8 | | | |
| | | | 水 | | | |
| | アムロジピン | 50 rpm | pH 1.2 | | | |
| | | | pH 5.0 | | | |
| | | | pH 6.8 | | | |
| | | | 水 | | | |
| | | 100 rpm | pH 6.8 | | | |

2) 試験結果

| テルミサルタン | | | |
|---------------------|--|---|----|
| 試験液 | 標準製剤の平均溶出率 | 試験製剤の平均溶出率 | 判定 |
| pH 1.2 (50 rpm) | 30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において85%以上となった | 標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上であった | 適 |
| pH 3.5 (50 rpm) | 15～30分に平均85%以上溶出した | 標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった | 適 |
| pH 6.8 (50 rpm) | 15～30分に平均85%以上溶出した | 標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上であった | 適 |
| 水 (50 rpm) | 15～30分に平均85%以上溶出した | 標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上であった | 適 |
| pH 1.2 (100 rpm) | 30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において85%以上となった | 標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった | 適 |

| アムロジピン | | | |
|---------------------|---|---|----|
| 試験液 | 標準製剤の平均溶出率 | 試験製剤の平均溶出率 | 判定 |
| pH 1.2 (50 rpm) | 30分以内に平均85 %以上溶出せず、規定された試験時間において85 %以上となった | f2関数の値が42以上でなかった | 不適 |
| pH 5.0 (50 rpm) | 30分以内に平均85 %以上溶出せず、規定された試験時間において85 %以上となった | 標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった | 適 |
| pH 6.8 (50 rpm) | 30分以内に平均85 %以上溶出せず、規定された試験時間において85 %以上となった | f2関数の値が42以上でなかった | 不適 |
| 水 (50 rpm) | 30分以内に平均85 %以上溶出せず、規定された試験時間において50 %以上85 %に達しなかった | f2関数の値が46以上でなかった | 不適 |
| pH 6.8 (100 rpm) | 15～30分に平均85%以上溶出した | 標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上であった | 適 |

同等性試験ガイドラインに従ってテラムロ配合錠API「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、テルミサルタンのpH1.2試験液(50rpm)、pH3.5試験液(50rpm)、pH6.8試験液(50rpm)、水(50rpm)、pH1.2試験液(100rpm)及びアムロジピンのpH5.0試験液(50rpm)、pH6.8試験液(100rpm)では溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたが、アムロジピンのpH1.2試験液(50rpm)、pH6.8試験液(50rpm)、水(50rpm)では類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

各試験条件における試験製剤及び標準製剤のテルミサルタン平均溶出曲線 (Mean±S.D., n=12)

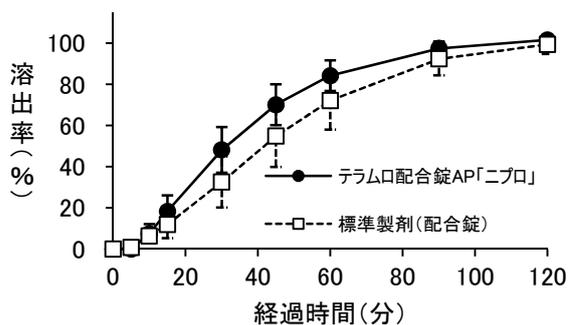


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

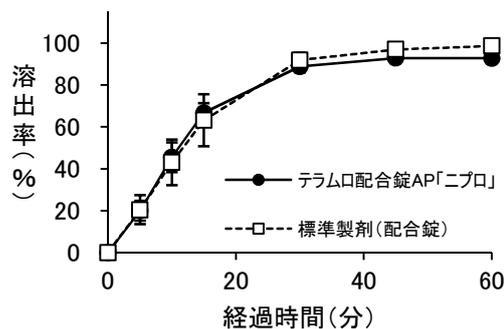


図1-2 試験液:pH 3.5 (50 rpm)

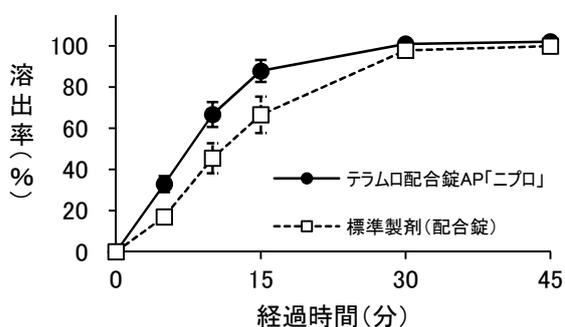


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

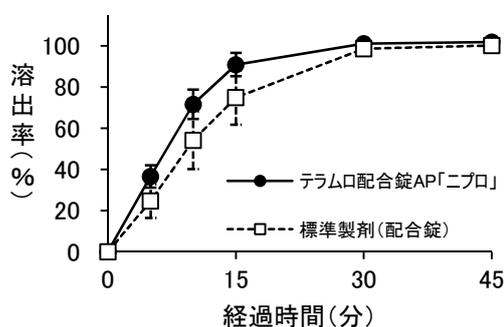


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

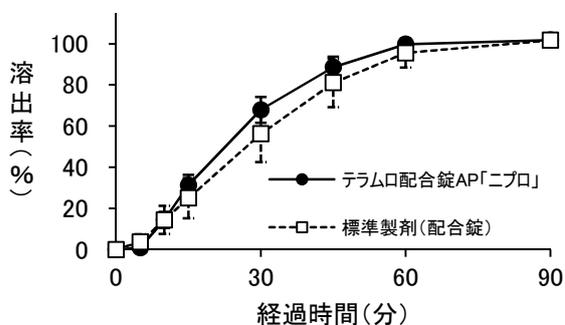


図1-5 試験液:pH 1.2 (100 rpm)

各試験条件における試験製剤及び標準製剤のアムロジピン平均溶出曲線 (Mean±S.D., n=12)

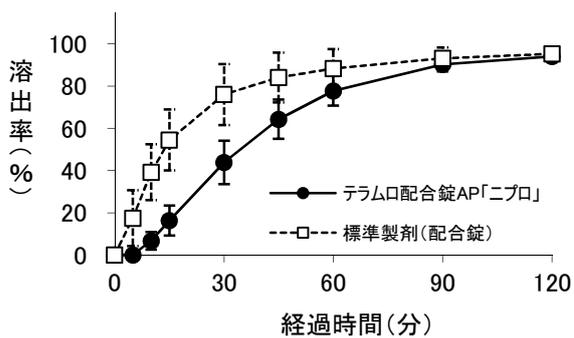


図2-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

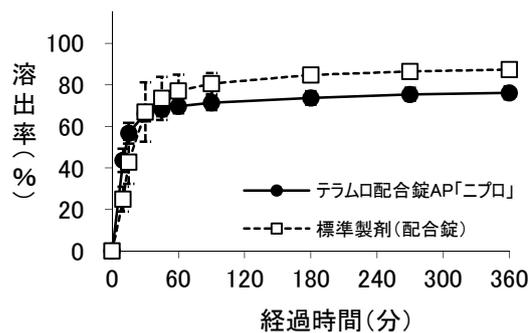


図2-2 試験液:pH 5.0 (50 rpm)

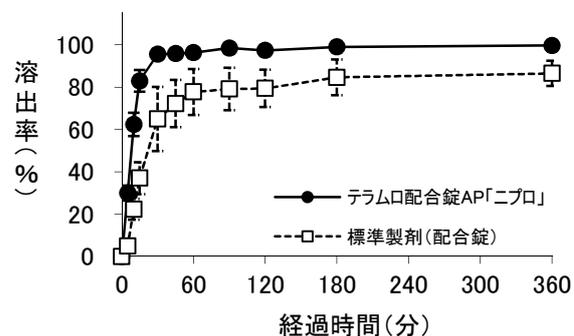


図2-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

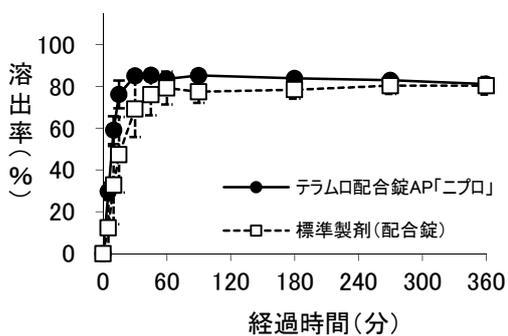


図2-4 試験液:水 (50 rpm)

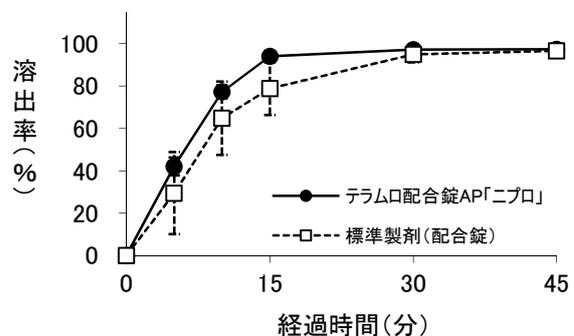


図2-5 試験液:pH 6.8 (100 rpm)

2. 血中濃度測定及び統計解析

1) 治験の実施

| | | |
|--------|---|----|
| 被験者 | 日本人の健康成人男子志願者 (n = 29) | |
| 試験製剤 | テラムロ配合錠AP「ニプロ」: | 1錠 |
| 標準製剤 | 配合錠: | 1錠 |
| 投与量 | テルミサルタンとして40mg、アムロジピンとして5mg | |
| 投与条件 | クロスオーバー法 (休薬期間: 10日間) 10時間以上の絶食後、水150mLとともに単回経口投与した。 投与後4時間までは絶飲食とした。 | |
| 採血時間 | 0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72 hr | |
| 測定対象物質 | テルミサルタン、アムロジピン | |
| 測定方法 | LC/MS/MS法 | |

2) 結果

(1) 血中濃度測定 (Mean ± S.D., n=29)

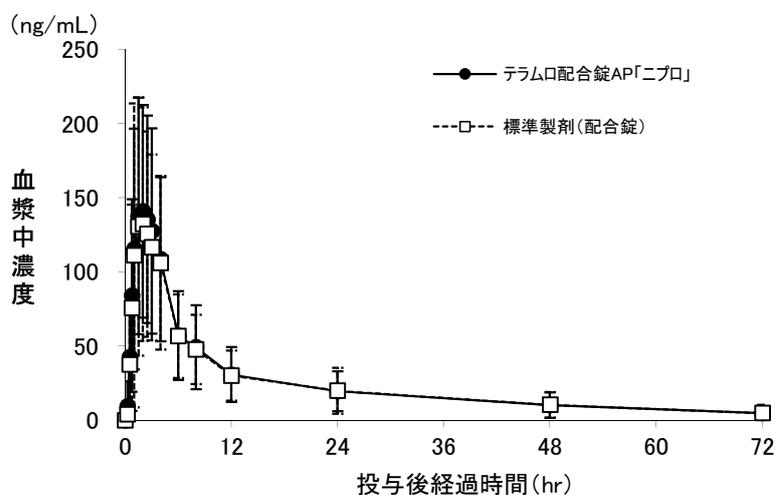


図3-1 血漿中テルミサルタン濃度推移

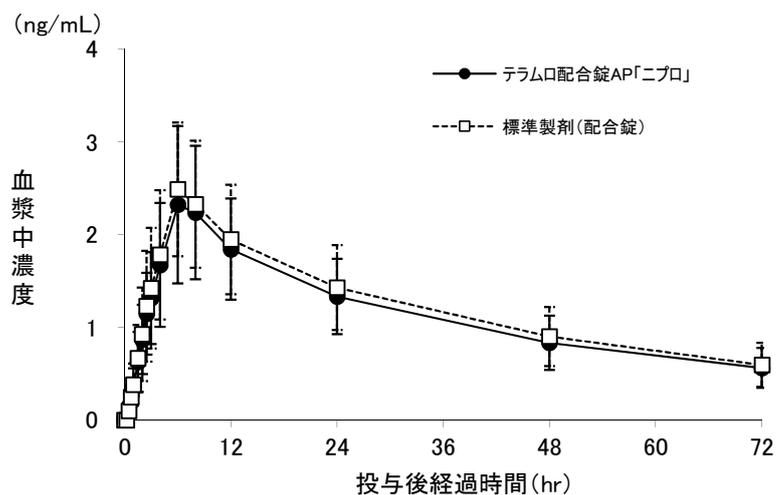


図3-2 血漿中アムロジピン濃度推移

(2)統計解析

表1 薬物動態パラメータ

| | | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---------|------|----------------------------------|--------------|-----------|-----------------------|
| | | AUC _{0→72hr} (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) |
| テルミサルタン | 試験製剤 | 1703±946 | 172.5±77.9 | 1.96±0.91 | 24.6±11.3 |
| | 標準製剤 | 1672±932 | 161.5±90.5 | 2.12±1.28 | 26.6±16.7 |
| アムロジピン | 試験製剤 | 82±26 | 2.41±0.77 | 6.62±0.94 | 36.6±6.0 |
| | 標準製剤 | 87±28 | 2.56±0.72 | 6.10±1.14 | 38.4±10.6 |

(Mean±S.D., n=29)

血漿中濃度並びにAUC_{0→72hr}、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表2 生物学的同等性判定結果

| | | 平均値の差の90%信頼区間 | 判定 |
|---------|-----------------------|-------------------------|----|
| テルミサルタン | AUC _{0→72hr} | log(0.949) ~ log(1.071) | 適 |
| | Cmax | log(0.987) ~ log(1.210) | 適 |
| アムロジピン | AUC _{0→72hr} | log(0.906) ~ log(0.992) | 適 |
| | Cmax | log(0.892) ~ log(0.980) | 適 |

主要評価項目であるテルミサルタン及びアムロジピンのAUC_{0→72hr}及びCmaxについて90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。