

アゼルニジピン錠 8mg「FFP」の 生物学的同等性に関する資料

1. 溶出挙動の類似性	2
2. 試験成績概要	3
1)有効性(生物学的同等性)の評価	3
2)安全性の評価	4
3. まとめ	4

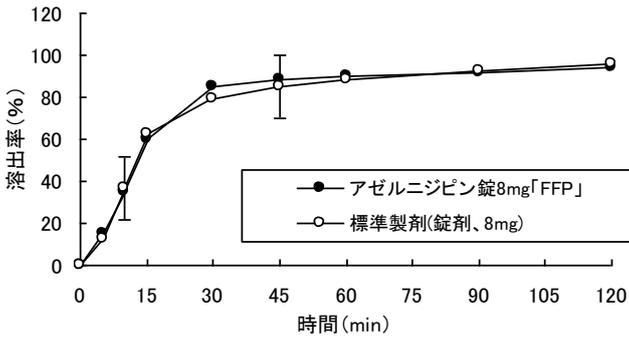
共創未来ファーマ株式会社

アゼルニジピン錠 8mg「FFP」の生物学的同等性に関する資料

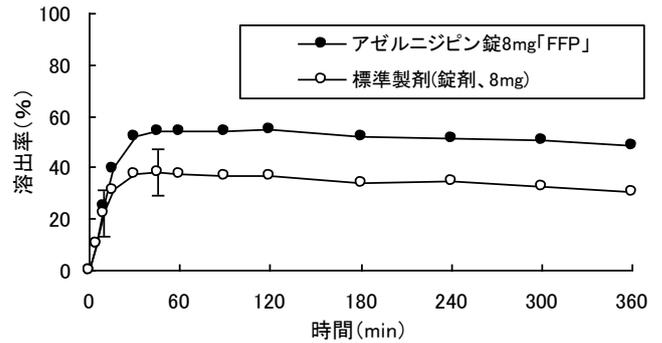
1. 溶出挙動の類似性

アゼルニジピン錠 8mg「FFP」(共創未来ファーマ)及び標準製剤(錠剤、アゼルニジピンとして 8mg)のヒトでの生物学的同等性試験に先立ち、溶出挙動により両製剤の類似性を推察した。その結果、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発第 1124004 号、平成 18 年 11 月 24 日)に従い判定するとき、いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。

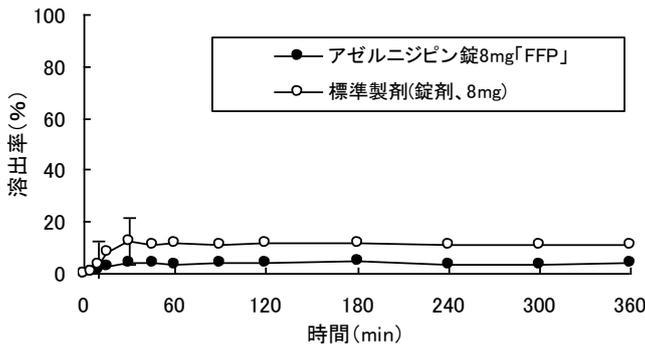
【 pH1.2 50rpm 】



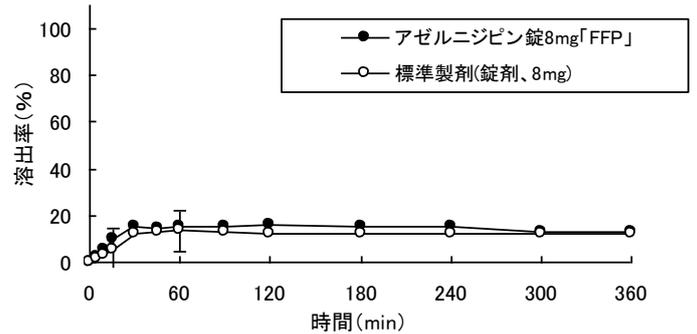
【 pH3.0 50rpm 】



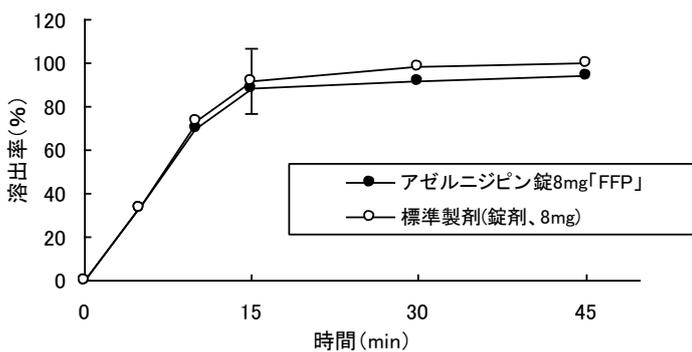
【 pH6.8 50rpm 】



【 水 50rpm 】



【 pH1.2 100rpm 】



rpm	試験液	判定
50	pH1.2	試験製剤の平均溶出率は85%以下であったが、標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲内であった。
	pH3.0	試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±9%の範囲内ではなかったが、f2関数が62であり、53以上であった。
	pH6.8	試験製剤の平均溶出率は85%以下であったが、標準製剤の平均溶出率の±9%の範囲内であった。
	水	試験製剤の平均溶出率は85%以下であったが、標準製剤の平均溶出率の±9%の範囲内であった。
100	pH1.2	15分以内に平均85%以上溶出した。

(n=12)

※判定ポイントにおける標準製剤の平均溶出率の±15% (pH1.2、50rpm) および±9% (pH3.0、pH6.8、水、50rpm) の範囲を で示す。

2. 試験成績概要

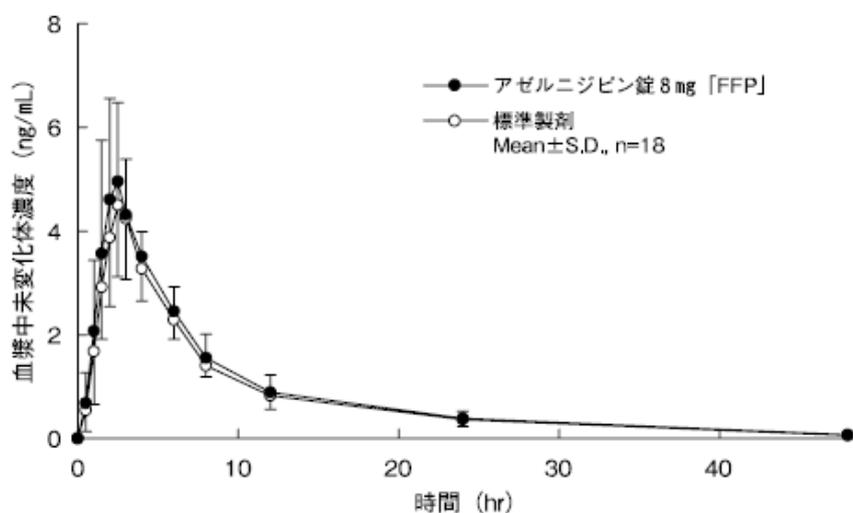
1) 有効性(生物学的同等性)の評価

日本人健康成人男子 18 名に、アゼルニジピン錠 8mg「FFP」及び標準製剤(錠剤、8mg)を、それぞれ 1 錠(アゼルニジピンとして 8mg)絶食時単回経口投与し、7 日間以上の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中アゼルニジピン未変化体濃度を比較検討した。なお、本臨床試験は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発第 1124004 号、平成 18 年 11 月 24 日)に従って計画した。

その結果、アゼルニジピンの平均血漿中濃度推移は以下に示したとおりで、血漿中濃度曲線下面積 AUC_{0-48} はアゼルニジピン錠 8mg「FFP」が $40.9\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ で、標準製剤が $37.6\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ で平均最高血漿中濃度到達時間 T_{max} はそれぞれ 2.7 時間、2.8 時間で、平均最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ $5.5\text{ng}/\text{mL}$ 、 $4.9\text{ng}/\text{mL}$ 、平均消失半減期 $t_{1/2}$ はそれぞれ 9.8 時間、9.9 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0~48 時間までの血漿中濃度曲線下面積 AUC_{0-48} は $\log(0.965)\sim\log(1.250)$ 、 C_{max} は $\log(1.017)\sim\log(1.235)$ であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内であった。

(1) 血漿中アゼルニジピン濃度推移



薬剤名	時間(hr)	血漿中アゼルニジピン未変化体濃度(ng/mL)													
		0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	12	24	48	
アゼルニジピン錠 8mg「FFP」	0	0.7	2.1	3.6	4.6	5.0	4.3	3.5	2.5	1.6	0.9	0.4	0.1		
	±S.D.	0.00	0.72	1.76	2.84	2.69	1.97	1.14	0.72	0.64	0.61	0.40	0.16	0.05	
標準製剤 (錠剤、8mg)	0	0.5	1.7	2.9	3.9	4.5	4.2	3.3	2.3	1.4	0.8	0.4	0.1		
	±S.D.	0.00	0.55	1.41	1.65	2.07	1.84	1.25	0.86	0.54	0.36	0.33	0.15	0.05	

(2) 血漿中アゼルニジピン濃度パラメータ

薬剤名	AUC_{0-48} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
アゼルニジピン錠 8mg「FFP」	40.9	5.5	2.7	9.8
	±S.D.	12.25	2.46	0.73
標準製剤 (錠剤、8mg)	37.6	4.9	2.8	9.9
	±S.D.	11.17	1.79	0.55

2) 安全性の評価

(1) 有害事象

本治験において、アゼルニジピン錠 8mg「FFP」投与群及び標準製剤投与群とも、有害事象は認められなかった。

(2) 安全性の結論

アゼルニジピン錠 8mg「FFP」及び標準製剤 1 錠の単回投与において安全性に問題はないと判断した。

3. まとめ

健康成人男子を対象として、アゼルニジピン錠 8mg「FFP」と標準製剤の生物学的同等性を検討した結果、平均値の差の 90%信頼区間が、 AUC_{0-48} 及び C_{max} 共に同等性の判定基準内に入っており、両剤は同等の臨床効果が期待できるものと考えられた。